FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1972

THESE

N° 34

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Gérard SOUFFRANT

Né le 8 janvier 1944 à VOUJEAUCOURT (Doubs)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LE TRAITEMENT DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE PAR LA STREPTOKINASE

A propos d'une étude comparative de 106 malades traités par la streptokinase, l'héparine ou les antivitamines K

Président : M. Y. BOUVRAIN, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Gérard SOUFFRANT

Né le 8 janvier 1944 à VOUJEAUCOURT (Doubs)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LE TRAITEMENT DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

PAR LA STREPTOKINASE

A propos d'une étude comparative de 106 malades traités par la streptokinase, l'héparine ou les antivitamines K

Président : M. Y. BOUVRAIN, Professeur

EDITIONS MEDICALES Em ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON PERE,

A MA MERE,

A MA FEMME,

A MES FRERES,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552727_0023

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Yves BOUVRAIN,
Professeur à la Faculté de Médecine,
Médecin des Hôpitaux,

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage
de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Yves BOUVRAIN,

Professeur à la Faculté de Médecine,

Médecin des Hôpitaux,

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage
de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Robert TRICOT

Qui m'a encouragé à entreprendre ce travail, pour lequel il a bien voulu m'honorer de ses conseils.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Père,

Monsieur le Professeur Robert TRICOT

Qui m'a encouragé à entreprendre ce travail,
pour lequel il a bien voulu m'honorer de
ses conseils.

Qu'il veuille trouver ici la témoignage de ma
gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Michel ABASTADO,

Il m'a inspiré le sujet de cette thèse, ses conseils m'ont été précieux pour sa réalisation

Qu'il trouve ici l'expression de mon affectueux attachement et de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Meyer SAMAMA,

Il m'a fait bénéficier de sa solide connaissance des problèmes de la coagulation.

En témoignage de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Guy VEBER,

Qui a bien voulu participer à ce travail,

En témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur VILLART et
Monsieur le Docteur LAFAY,

Laboratoires HOECHST
3, rue Clément Marot, PARIS VIII,

Qui m'ont apporté une aide précieuse pour la constitution de ma bibliographie,

En témoignage de ma reconnaissance,

A Messieurs les Docteurs Gérard GOGLIN,
Michel LAUDRAIN,
Jean-Pierre MEVEL,

En témoignage de mon attachement et de ma gratitude,

A Mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur C. OLIVIER,

Monsieur le Professeur R. LESOBRE,

Monsieur le Professeur R. CLAISSE,

Monsieur le Professeur R. TRICOT,

Monsieur le Professeur A. VARAY,

Monsieur le Docteur DIRIARD,

Monsieur le Professeur A. MATHIVAT,

Monsieur le Professeur J. FACQUET.

I N T R O D U C T I O N

Alors que depuis maintenant dix ans l'emploi du Traitement Thrombolytique dans les Ischémies aigues des membres est devenu une chose courante, son utilisation dans le Traitement de l'Infarctus du Myocarde, du moins en France, reste l'exception ; pour expliquer cela, trois raisons peuvent être invoquées.

1/ La Fréquence de la Thrombose Coronarienne Fraiche au cours de l'Infarctus est diversement appréciée (10 à 75 % des cas suivant les auteurs). (40.59.29)

2/ La Thrombose Coronarienne ne représente que la complication finale de la lente évolution du rétrécissement athéroscléreotique et son déterminisme dans la genèse de l'Infarctus peut être discuté.

3/ Les coronaires sont pratiquement des artères fonctionnellement terminales, si bien que l'occlusion engendre une hypoxémie myocardique sévère qui entraîne la mort des cellules myocardiques avant même que le traitement n'agisse (81).

Malgré ces arguments, plusieurs raisons nous ont néanmoins amenés à entreprendre une étude comparative de traitement par les anticoagulants et le seul agent thrombolytique actuellement disponible en France : la STREPTOKINASE.

1/ La survenue lors des traitements par la Streptokinase d'une baisse importante de la viscosité sanguine, qui est secondaire à la diminution de la Fibrinogénémie.

Cette hypoviscosité étant susceptible d'apporter une amélioration des conditions hémodynamiques, d'autant plus importante que l'on sait que l'infarctus s'accompagne d'une hyperfibrinogénémie.

2/ Les études expérimentales de RUEGSEGGER et Collaborateurs sur l'infarctus du chien qui ont montré qu'un traitement par la Plasmine engendrait dans les zones marginales de l'infarctus une amélioration de la circulation par lyse des microthrombi. (70,36)

3/ Une expérience préalable de traitement par la Streptokinase de cent vingt ischémies aiguës des membres effectuée dans le Service du Professeur BOUSSER (Hotel-Dieu - PARIS), nous avait appris la bonne tolérance du produit et son maniement facile (77).

4/ Enfin de nombreuses publications étrangères qui faisaient état des bons résultats lors de son emploi dans l'infarctus expérimental chez l'animal (35,36) et ultérieurement chez l'homme (82,62,44,71,66,93).

Nous envisagerons successivement :

1/ Un rappel physiologique de la fibrinolyse, de la thrombolyse, des différents agents thrombolytiques et des bases théoriques du traitement par la Streptokinase.

2/ Le choix des malades.

3/ Les modalités de la thérapeutique par la Streptokinase.

4/ Nos observations cliniques.

5/ Surveillance clinique et biologique.

6/ Nos résultats.

7/ Les accidents et incidents.

8/ Une comparaison de nos résultats avec les données de la littérature.

CHAPITRE I.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DE LA FIBRINOLYSE - DE LA THROMBOLYSE - DES DIFFERENTS AGENTS THROMBOLYTIQUES - DES BASES THEORIQUES DU TRAITEMENT PAR LA STREPTOKINASE -

I - BIOCHIMIE DE LA FIBRINOLYSE

C'est ASTRUP (8) qui propose le premier schéma valable de la fibrinolyse.

a/ L'enzyme qui est au centre de la fibrinolyse est la Plasmine ; elle existe dans le sang sous forme d'un précurseur inactif, le Plasminogène.

- Le plasminogène est une globuline de poids moléculaire voisin de 90000, élaboré par le foie, migrant à l'électrophorèse sur papier et à l'immunoélectrophorèse avec les Beta-globulines.

- La Plasmine est également une globuline de poids voisin de 90.000 et qui a la même mobilité immunoélectrophorétique ; il est donc impossible de la différencier du plasminogène par des méthodes immunologiques. (68.67)

La plasmine, véritable enzyme protéolytique, attaque non seulement la fibrine et le fibrinogène, mais aussi d'autres facteurs de la coagulation : Proaccélérine (V), Provonvertine (VII), facteurs anti-hémophiliques A (VIII) ; d'autres molécules protéiques, en particulier les kinines (10).

La dégradation du fibrinogène entraînant la libération d'anti-thrombine VI de NIEWIAROWSKI, qui comme nous le verrons est un facteur hémorragique important au cours du traitement par la Streptokinase. (55).

b/ La transformation du Plasminogène en Plasmine qui correspond à l'hydrolyse d'une séquence arginine-valine, (69) peut emprunter deux voies différentes in-vivo :

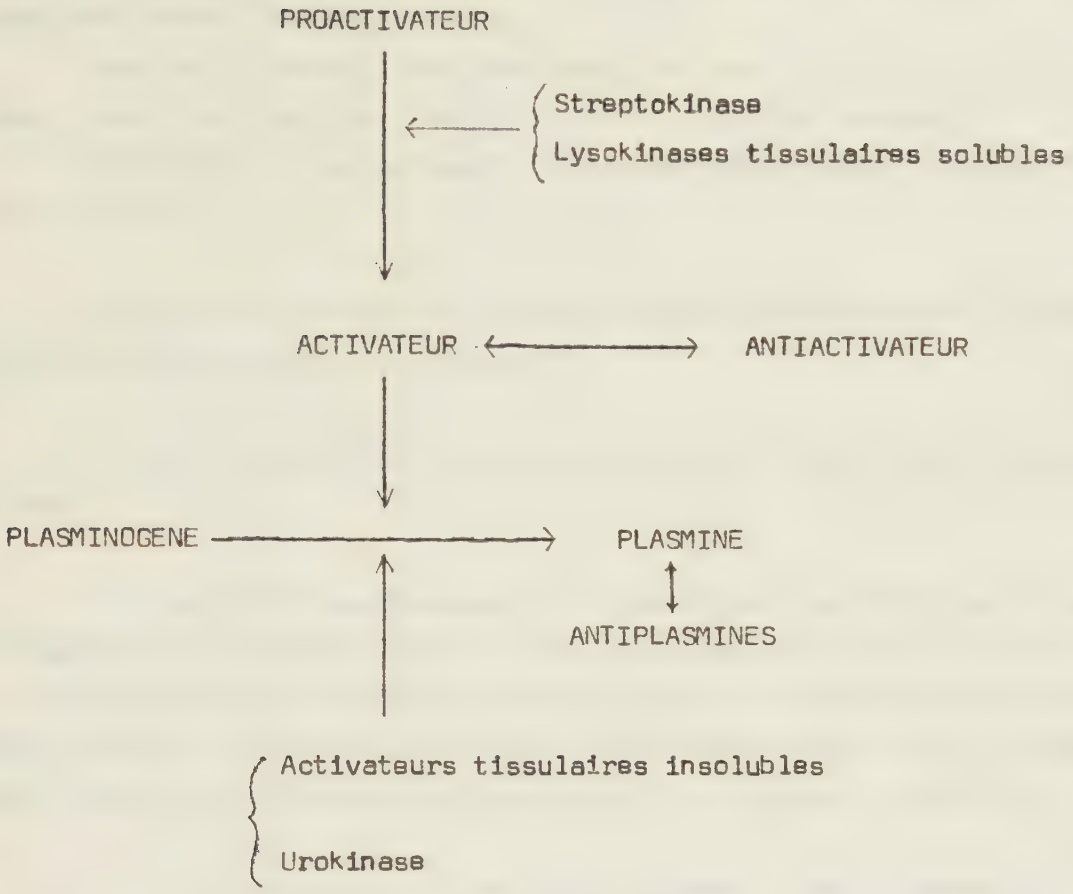
- La voie tissulaire : des activateurs tissulaires insolubles et érythrocytaires qui sont des arginines estérases engendrent la transformation du plasminogène en plasmine (9).

- La voie plasmatique : dans le plasma existe une quantité importante de proactivateur et des traces d'activateur, la transformation du proactivateur sanguin en activateur serait secondaire à l'intervention de lysokinases tissulaires solubles. (53,14)

- A côté de ces activateurs tissulaires ou plasmatiques il faut envisager d'autres activateurs qui donneraient naissance à la même plasmine que les activateurs naturels (89), nous citerons :

. La Streptokinase d'origine bactérienne qui permet la transformation des proactivateurs sanguins en activateurs.

. L'Urokinase : activateur soluble, extrait de l'urine, qui agit directement sur le plasminogène et qui, a un mode d'action comparable aux activateurs tissulaires insolubles (41).



SCHEMA DE LA FIBRINOLYSE, d'après ASTRUP

(TABLEAU I)

c/ Des inhibiteurs s'opposent in-vivo à l'activité fibrinolytique ; deux types d'inhibiteurs sont connus :

- Les Antiplasmines : le nombre et le mécanisme intime d'action des antiplasmines restent discutés (37,63).

Quoi qu'il en soit, ces substances existent en quantité importante dans le sang, neutralisant immédiatement la plasmine libérée.

Cette neutralisation serait reversible en présence de quantité importante de fibrine (3).

- Les inhibiteurs de l'activation ou antiactivateurs dont le rôle et la nature chimique restent mal connus.

- A côté de ces inhibiteurs physiologiques, il faut citer d'autres inhibiteurs :

. Les antistreptokinases, qui comme leur nom l'indique, s'opposent à l'action de la streptokinase ; ce sont des anticorps qui se développent à la suite d'infection streptococcique ou après un traitement par la streptokinase, gênant un traitement ultérieur. Elles apparaissent dès la huitième jour, disparaissent ensuite progressivement en plusieurs mois (73).

. Les inhibiteurs synthétiques exogènes : nous citerons :

+ L'acide Epsilon Aminocaproïque qui agit de deux manières : essentiellement comme antiactivateur d'une manière compétitive, accessoirement comme antiplasmine (58).

+ L'inhibiteur de FREY extrait de la parotide qui agit comme antiplasmine.

+ L'inhibiteur de KUNITZ et NORTHROP, extrait du pancréas, qui agit également comme antiplasmine.

II - LA THROMBOLYSE ET LES DIFFERENTS AGENTS THROMBOLYTIQUES

a/ La thrombolyse peut être définie comme l'ensemble des processus aboutissant à la dissolution d'un thrombus sous l'action d'une substance absente lors de sa formation (73).

Cette distinction entre thrombolyse et fibrinolyse est loin d'être purement théorique ; en effet, lors de la thrombolyse,

1/ La quantité d'activateurs nécessaire pour obtenir la dissolution d'un thrombus est beaucoup plus grande que celle nécessaire à une fibrinolyse cette quantité inférieure d'activateur nécessaire à une fibrinolyse résulte d'un mélange intime au sein de la circulation, dès leur formation entre molécules d'activateurs et molécules de fibrine, ce qui n'est pas le cas dans une thrombolyse où le caillot est déjà organisé.

2/ En l'absence d'une activité fibrinolytique du sang, il n'y a pas de protéolyse généralisée, donc de risques hémorragique.

b/ Les différents agents thrombolytiques :

De nombreux agents thrombolytiques ont été proposés ; (1,76,72,91) VON KAULLA les classe en deux groupes, selon leur mode d'action (42,43).

Les thrombolytiques à action indirecte : l'agent thrombolytique provoquant la libération d'un activateur de la thrombolyse, à partir de la paroi vasculaire, au contact de l'obstruction.

Les thrombolytiques à action directe : l'agent thrombolytique agit directement sur le thrombus, il s'agit en règle de substances de nature enzymatique.

1/ Les thrombolytiques indirects sont particulièrement nombreux, mais d'une efficacité douteuse. Nous citerons :

- L'acide nicotinique utilisé en FRANCE sous forme de Nicotinate de Théophylline (Complamine) dont l'action thrombolytique s'épuise rapidement. (74)

- La thromboclase, substance extraite du placenta humain, riche en plasminogène et en proactivateur ; son efficacité est discutée (37).

- Les nombreuses autres substances proposées ont une action thrombolytique très modérée. (16)

2/ Les thrombolytiques directs comprennent :

- La plasmine humaine plus activateur, commercialisée sous les noms d'Actase et de Thrombolysine ; c'est une préparation obtenue par activation de plasminogène humain par de la Streptokinase ; il s'agit donc de plasmine humaine associée à un excès de Streptokinase.
  Pour de nombreux auteurs, (18) cette préparation n'aurait une action thrombolytique que du fait de la streptokinase, la plasmine étant immédiatement neutralisée par les antiplasmines.

- La plasmine porcine, obtenue à partir de plasminogène de porc, activé par de la trypsine (6,7) ; les résultats cliniques secondaires à l'emploi de cette substance restent encore fragmentaires.

- La Streptokinase extraite d'une culture de streptocoques Beta hémolytiques du groupe C de LANCEFIELD est une globuline de poids moléculaire de 47.000, migrant avec les Alpha 2 globulines à l'électrophorèse, selon TISELIUS.
  Comme toutes les protéines bactériennes, elle est dépourvue de cystine (85).
  Elle permet la transformation du plasminogène sanguin en plasmine par action sur le proactivateur sanguin selon des modalités que nous préciserons ultérieurement dans l'exposé. Son hémikrèse

dans le plasma se situe entre 14 et 18 minutes ; cette courte hémikrèse justifie l'emploi d'une perfusion continue ; son injection détermine l'apparition d'antistreptokinases, ce pouvoir antigénique représentant un obstacle à un traitement ultérieur.

- L'Urokinase : elle est extraite de l'urine humaine (41).
Elle permet la transformation directe du plasminogène en plasmine, on peut donc la classer parmi les arginines estérases.
Son énorme avantage sur la Streptokinase est de ne pas entraîner la formation d'anticorps.
Elle n'est pas actuellement disponible en FRANCE, mais son emploi semble donner de très bons résultats comme en témoignent quelques publications étrangères. (22.48)

III - BASES THEORIQUES DU TRAITEMENT PAR LA STREPTOKINASE

a/ L'action fibrinolytique de la streptokinase, nous l'avons vu, nécessite la présence de proactivateurs qu'elle transforme en activateurs, ce qui permet la transformation du plasminogène en plasmine.

Ce mécanisme de l'action fibrinolytique est actuellement précisé :

1/ Le plasminogène et le proactivateur sanguin sont une seule et même substance, d'où l'appellation de Plasminogène proactivateur (86).

2/ L'activateur est lui-même le complexe plasminogène-streptokinase (12.32).

3/ Cet activateur joue dès lors le rôle d'arginine estérase et permet de transformer le plasminogène humain et animal en plasmine.

4/ L'effet activateur pour une quantité constante de plasminogène, augmente parallèlement aux doses de streptokinase ; en d'autres termes :

- pour des doses faibles de streptokinase, la concentration en activateur est basse, le plasminogène reste libre et peut se transformer en plasmine donc l'action fibrinolytique est maximum ;

- pour des doses fortes de streptokinase, la concentration en activateurs (complexe plasminogène-streptokinase) est maximum, la concentration en plasminogène libre est faible, peu de plasmine est formée donc l'action fibrinolytique est minimum.

b/ Le mécanisme de la thrombolyse par la streptokinase reste sujet à discussion. Deux théories s'opposent.

1/ La théorie d'AMBRUS qui attribue à la lyse externe (attaque du caillot par l'extérieur) un rôle prépondérant :

L'injection de streptokinase entraîne une activation de la fibrinolyse avec production de plasmine, qui, pour AMBRUS suit trois voies :

- la majeure partie est neutralisée par les antiplasmines en circulation ;
- une autre partie agit sur le fibrinogène et sur les facteurs de coagulation ;
- la dernière partie attaque le thrombus fibrineux.

Pour expliquer la possibilité de thrombolyse sans fibrinolyse, AMBRUS envisage une action de la plasmine détachée du complexe inactif Plasmine-Antiplasmine, la neutralisation nous l'avons vu étant réversible en présence de quantité importante de fibrine au niveau du thrombus. (4.3.)

2/ La théorie de FLETCHER qui donne à la lyse interne (attaque du caillot par l'intérieur) le rôle prépondérant : la streptokinase injectée serait adsorbée au niveau du caillot, où elle active le plasminogène local.

Cette thrombolyse est accentuée par le fait que le caillot est riche en plasminogène et pauvre en antiplasmines (20.23.24.25).

L'action thrombolytique est d'autant plus grande que l'adsorption est plus grande, celle-ci étant majorée par une forte concentration de streptokinase dans le sang.

3/ Au total, on voit que quel que soit le mécanisme prédominant de la thrombolyse, la nécessité de doses fortes de streptokinase s'impose, celle-ci permettant :

- une augmentation de la thrombolyse
- une diminution de la fibrinolyse, donc du risque hémorragique.

c/ Le dernier facteur à considérer dans le traitement thrombolytique par la streptokinase est l'occlusion vasculaire.

Le traitement par la streptokinase a pour but la dissolution des caillots substrats des thromboses et embolies.

1/ La nature de ces caillots varie au cours du temps comme l'a montré l'expérimentation chez l'animal ; après une première phase de thrombus rouge, riche en fibrine et sensible à la plasmine, survient une réaction de la paroi vasculaire avec colonisation du caillot par du tissu conjonctif donnant un thrombus blanc pauvre en fibrine qui ne peut être lysé par la plasmine (11).

Chez l'homme, il s'agit toujours de thrombus mixte car le thrombus est rarement constitué en une seule fois, il se produit des dépôts thrombotiques toujours renouvelés, d'où la possibilité de lyser des thrombus déjà anciens (11.80.84.28).

2/ L'importance du caillot varie également avec l'ancienneté de l'occlusion et la nature du vaisseau occlu ; en matière de thrombose coronarienne, les examens anatomopathologiques semblent indiquer que le caillot siège en règle au niveau des gros troncs coronariens, près de leur origine et que sa longueur, du moins au début, ne dépasse pas les quatre ou cinq premiers centimètres (45).

3/ Il convient enfin pour que la thrombolyse puisse avoir lieu que la streptokinase parvienne jusqu'au thrombus, c'est dire l'importance des conditions hémodynamiques et plus précisément l'intérêt d'une oblitération incomplète de la voie artérielle qui a d'autant plus de chances d'exister que la thrombose est plus récente.

4/ Ainsi l'efficacité du traitement thrombolytique en matière d'infarctus est d'autant plus grande que le traitement est entrepris plus précocement.

CHAPITRE II

CHOIX DES MALADES

Cent six malades ont été traités dans les mêmes conditions de monitoring, un groupe de 53 malades par la streptokinase et un groupe témoin de 53 malades soit par l'héparine soit par les antivitamines K d'emblée.

I - CONTRE - INDICATIONS DU TRAITEMENT PAR LA STREPTOKINASE

Nous avons retenu deux catégories de contre-indications.

a/ La première catégorie est liée aux risques hémorragiques, donc commune au traitement par les anticoagulants. Il s'agit :

- de l'hypertension artérielle avec une pression diastolique supérieure à 120 millimètres de mercure ;
- des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux récents ;
- des altérations graves de l'hémostase ;
- de l'existence d'une atteinte hépatique sévère ;
- de la présence de lésions viscérales en activité, susceptibles de saigner (ulcères gastro-duodénaux, rectocolites hémorragiques tumeurs malignes.)
- d'une plaie opératoire importante datant de moins de dix jours ;
- d'une insuffisance rénale sévère, encore que cette contre-indications n'est que relative, des malades en anurie ayant pu bénéficier d'un traitement par la streptokinase sans accident (49).

b/ Les autres contre-indications sont liées aux risques antigéniques :

- la notion d'une maladie allergique sévère : Asthme ou équivalent ;
- la notion d'un traitement par la streptokinase moins de six mois auparavant ;
- l'existence d'une infection streptococcique en évolution.

II - INDICATIONS DU TRAITEMENT.

Quoique notre étude ne soit pas randomisée, nos deux séries de malades sont comparables en tous points (cf. tableau II).

a/ L'âge est sensiblement le même dans les deux groupes :
Groupe traité par la streptokinase, âge moyen : 62 ans.
Groupe traité par l'héparine ou les antivitamines K, âge moyen : 63 ans.

A ce propos, il faut signaler que l'âge ne représente pas une contre indication au traitement, puisque dans notre série plusieurs malades ont plus de 70 ans et le malade le plus âgé avait 84 ans.

b/ Le siège et l'étendue de l'infarctus sont également comparables.
Dans la série Streptokinase, 47 malades ont fait un infarctus dont nous précisons la localisation dans notre tableau II.
6 malades ont fait un syndrôme préinfarctoïde.
Dans la série héparine ou antivitamines K, 50 malades ont fait un infarctus, 3 un syndrôme préinfarctoïde.

c/ Le risque vital est le même, nous avons retenu comme éléments péjoratifs l'existence à l'entrée :

- d'un collapsus avec signe de choc
- d'une insuffisance cardiaque
- de troubles du rythme

- d'une douleur intense prolongée
- dans les antécédents : d'un diabète, d'hypertension artérielle, la notion d'un accident vasculaire cérébral ancien, la notion d'une insuffisance cardiaque traitée, l'existence d'un infarctus ancien, d'un angor, d'une artérite.

d/ La date de l'infarctus est différente dans les deux groupes :

- dans le groupe traité par la streptokinase, la majorité des malades avait un infarctus de moins de 24 heures, moyenne : 11h30.

- dans le groupe traité par l'héparine ou les antivitamines K, la majorité des malades avait un infarctus de plus de 24 heures, moyenne : 30h30.

Cette différence est due au fait que nous avons tenu à traiter les infarctus de moins de 24 heures par la streptokinase car l'on a vu l'intérêt d'une thrombolyse précoce.

Sur le plan mortalité, cette différence fait jouer la statistique au dépend de la streptokinase car on sait que c'est précisément durant les premières 24 heures de l'infarctus que le risque vital est le plus grand.

TABLEAU N° II

	STREPTOKINASE	ANTICOAGULANTS
Nombre de malades	53	53 dont : 16 aux antivitamines K d'emblée 37 à l'héparine puis aux antivitamines K
Sexe : - Hommes	44	41
- Femmes	9	12
Moyenne d'âge	62 ans	63 ans
Antécédents :		
accidents vasculaires cérébraux .	0	3
H.T.A.	15	16
diabète	6	6
Insuffisance cardiaque	4	1
Infarctus	5	10
angor	20	17
artérite	4	6
Moyenne intervalle de temps entre l'heure supposée de l'infarctus et le traitement	11 h 30	30 h 30
Signes cliniques à l'entrée :		
douleur	28	22
collapsus + choc	6	3
Insuffisance cardiaque	3	4
troubles du rythme	16	11
Infarctus	47	50
Préinfarctus	6	3
Siège de l'infarctus :		
- antérieur : I.M.A.S.	10	12
I.M.A. apical	2	3
I.M.A.L.	0	3
I.M.A. étendu	11	6
- Postérieur : I.M.P.D.	15	17
I.M.P.B.	0	1
I.M.P.L.	3	2
I.M.P.L.B.	3	2
- Septal profond	2	2
- Latéral	1	1

CHAPITRE III

PROTOCOLE THERAPEUTIQUE

I - VOIE D'INTRODUCTION

La streptokinase (x) est administrée par perfusion intraveineuse continue.

Ce mode d'administration est justifié par la courte hémikrèse du produit. (85)

II - DOSE INITIALE

La dose initiale a pour but de neutraliser les antistreptokinases circulantes. Elle peut être déterminée par l'étude du test de résistance à la streptokinase.

En pratique ce test de réalisation facile est inutile dans la technique des fortes doses, seule admise actuellement.

Il est préférable, pour ne pas différer la mise en route du traitement d'utiliser une dose initiale standard élevée capable de neutraliser à coup sûr les antistreptokinases.

Lorsque le taux de ces dernières est bas, une partie de la streptokinase injectée restera libre et la fibrinolyse commencera dès les premières minutes ; lorsque le taux est élevé, ce qui ne se rencontre qu'après un

(x) Streptokinase BEHRINGWERKE fournie par les Laboratoires HOECHST - PARIS)

traitement préalable par la streptokinase ou lors d'une infection streptococcique en évolution, ces éventualités nous l'avons vu représentant une contre indication, la dose initiale neutralisera les antistreptokinases et la fibrinolyse ne commencera qu'au cours de la perfusion suivante.

Nous avons fixé cette dose initiale à 500.000 unités Christensen (18) car l'étude de 70 sujets normaux a montré que le taux d'antistreptokinases était inférieur à cette valeur dans plus de 99 % des cas. (75).

Cette dose de départ est injectée en 20 minutes, dissoute dans 50 centimètres-cube de glucosé à 5 % renfermant 25 milligrammes d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

III - DOSES ULTERIEURES

Le protocole d'utilisation de la streptokinase a varié au cours du temps : les premiers utilisateurs avaient recours :

- soit à une posologie horaire faible de l'ordre de 20.000 unités par heure selon la technique de JOHNSON (39).
- soit à une posologie horaire forte de l'ordre de 100.000 unités par heure selon la technique de FLETCHER (26).

Dans la méthode des faibles doses, le plasminogène est progressivement transformé en plasmine. La plasmine formée attaque le thrombus, le fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation, dans la mesure où elle échappe à l'action inhibitrice des antiplasmines. Il en résulte une fibrinolyse importante génératrice d'accidents hémorragiques.

Dans la méthode des fortes doses, le plasminogène est rapidement épuisé après une phase de plasminémie transitoire ; d'autre part, comme nous l'avons vu, la concentration en activateurs (complexe plasminogène - streptikinase) est maximum.

Il en résulte une fibrinolyse minimum et une thrombolyse maximum.

Nous avons donc eu recours à une posologie élevée, nos malades ont reçu 150.000 unités de streptokinase par heure, un flacon de 250 cc. de glucosé isotonique contenant 750.000 unités de streptokinase et 25 mg. d'hémissuccinate d'hydrocortisone est passé en cinq heures.

Le débit est réglé à 18 gouttes par minute ; un ralentissement ou un arrêt de la perfusion est plus dangereux (passage aux faibles doses) qu'une administration en avance sur l'horaire établi.

IV.- DUREE DU TRAITEMENT

Ce traitement sera poursuivi durant 25 heures, durée qui nous a semblé suffisante dans l'infarctus, car nous l'avons souligné, en matière d'infarctus, les thromboses au début ne dépassent pas 4 à 5 centimètres, alors que les études in vitro ont montré qu'un caillot de 5 à 8 centimètres est lysé par la streptokinase en moins de 24 heures (83).

V - A LA FIN DU TRAITEMENT

Par la streptokinase, une héparinisation est entreprise dès que l'état de la coagulation le permet.

1°/ Ce traitement par les anticoagulants à l'arrêt des perfusions de streptokinase est indispensable ; en effet l'étude de la coagulation chez les malades traités par de fortes doses de streptokinase montre qu'il n'existe pas en fin de traitement d'hypocoagulabilité susceptible de protéger le malade contre une thrombose itérative.

Schématiquement, la coagulation passe par trois phases successives (75). Cf. tableau III. (78.13) et tableau IV. (27).

a) Pendant les toutes premières heures, il se produit :

- une chûte rapide et importante des taux de fibrinogène
- un allongement marqué du temps de thrombine lié à la libération des produits de dégradation du fibrinogène 'antithrombine VI.)
- une hypocoagulabilité franche due à trois facteurs :
  - . la destruction des facteurs de la coagulation : Proaccélérine (V) Proconvertine (VII) Facteur antihémophilique (VIII).
  - . la diminution du taux de fibrinogène
  - . la présence d'antithrombine.
- des troubles de la synérèse du caillot objectivés par l'effondrement de l'amplitude maxima du thromboélastogramme.

b) Dans un deuxième temps ; alors que toute activité protéolytique a cessé, les produits de dégradation du fibrinogène étant encore présents, il persiste :

- une fibrinopénie
- un allongement marqué du temps de thrombine
- des anomalies de la structuretion du caillot.

c) Dans un troisième temps, vers la 24 ème heure, les produits de dégradation tendent à disparaître.

- les taux de fibrinogène remontent progressivement
- le temps de thrombine tend à se normaliser.
- les malades redeviennent isocoagulables
- la synérèse du caillot se normalise.

2°/ L'héparine est administrée par injections discontinues toutes les quatre heures en fonction des résultats du laboratoire.

Chez un certain nombre de malades nous avons entrepris un traitement par les antivitamines K d'emblée (lors de la mise en route du traitement par la streptokinase) en ayant recours aux antivitamines K à action courte ; à postériori, cette technique nous a semblé discutable car il existe un hiatus d'isocoagulabilité entre la fin du traitement par la streptokinase et le début de l'action des antivitamines K.

VI - AUTRES PRESCRIPTIONS

Elles sont évidemment fonction de l'état du malade, le traitement fibrinolytique étant compatible avec tous les autres traitements ; soulignons à ce propos que nous avons été amenés à monter des sondes d'entrainement électrosystolique chez certains malades, sans aucun accident.

Pendant toute la durée du traitement par la streptokinase, nous avons recours à l'administration systématique d'hémisuccinate d'hydrocortisone qui nous a semblé réduire les incidents d'intolérance (fièvre, douleurs lombaires, frisson).

Les modalités de l'administration sont les suivantes : une dose initiale de 25 mg. d'hémisuccinate d'hydrocortisone lors de la première injection de streptokinase ; ultérieurement, nous ajoutons 25 mg. d'hémisuccinate d'hydrocortisone dans chaque flacon de glucosé isotonique contenant 750.000 unités de streptokinase.

T A B L E A U III

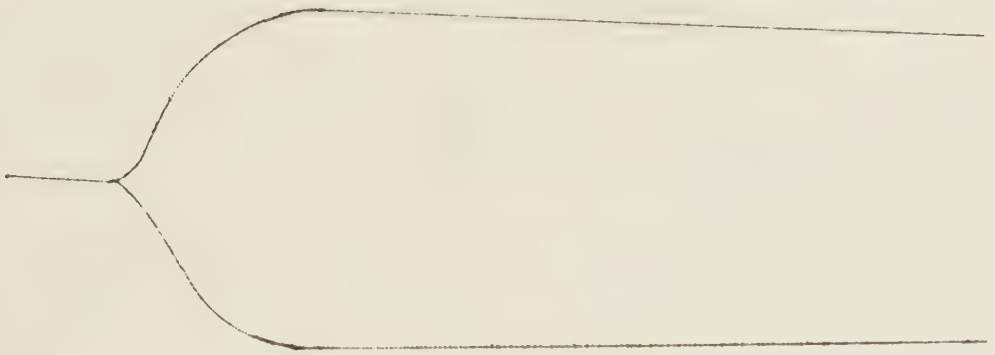
TRAITEMENT PAR LA STREPTOKINASE

150,000 unités Christensen par heure

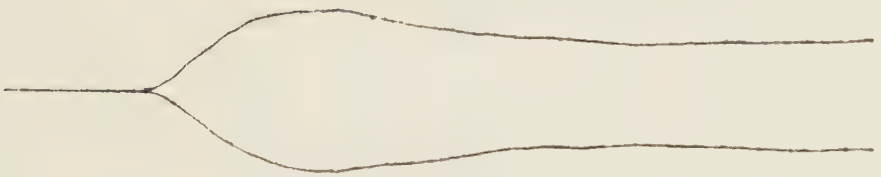
	Avant la 10° heure	10° heure à 18° H.	18° heure à 30° H.	30° heure à 48° H.
Nombres de malades étudiés	9	18	32	19
Fibrinogène pondéral en gramme/heure				
1/ extrême	0,5 à 3	0,65 à 6	0,4 à 4,6	0,8 à 4,20
2/ moyenne	1,65	2,05	1,9	2,15
3/ pourcentage de diminution	67 %	59 %	62 %	57 %
Fibrin polymérisation test dilution				
1/ extrême	0,20 à 1,35	0,10 à 3	0,30 à 2,10	0,55 à 2,40
2/ moyenne	0,6	1,02	0,85	1,30
temps de thrombine supérieur ou égal à 60 secondes (témoins 18 sec.)	7 fois 78 % des cas	14 fois 78 % des cas	16 fois 50 % des cas	6 fois 32 % des cas
temps de reptilase (témoins 18 secondes)				
1/ valeurs extrêmes	41 à + de 60	31 à 65	25 à 60	21 à 60
2/ moyenne	50	46	38	34
produit de dégradation de fibrinogène				
1/ valeur extrême en gamma/ml.		218 à + 2000	128 à 2000	4 à 512
2/ moyenne	1775	1215	770	185

MODIFICATION DU THROMBOELASTOGRAMME AU COURS DU TRAITEMENT PAR LA STREPTOKINASE

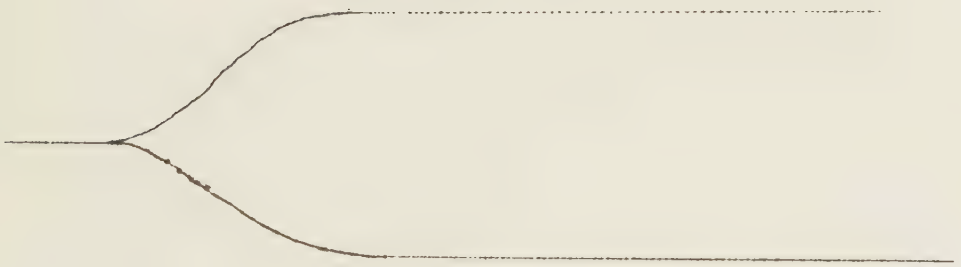
150.000 unités Christensen par heure.



Avant traitement



Après 4 heures de traitement



Après 9 heures de traitement

T A B L E A U IV.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS CLINIQUES

1er Groupe : N° 1 à 53

Malades traités par la STREPTOKINASE

Pages 24 à 29

CHAPITRE IV OBSERVATIONS CLINIQUES 1er Groupe : N° 1 à 53 malades traités par la STREPTOKINASE

Numéro d'observation	Noms	Antécédents	Age et Sexe	Intervalle entre le début de l'infarctus et la mise en route du traitement	Signes Cliniques à l'entrée	E.C.G. à l'entrée	Transaminases	Traitement - doses initiales - doses ultérieures - doses totales - relais	Résultat global	Complications en cours de traitement	Complications après traitement (40e jour)	Evolution de l'E.C.G. jusqu'au 40e jour)	Tolérance
1	WIN ..	H.T.A. Angor dep. 2 mois	33 ans Homme	(syndrôme pré Infactoïde)	Angor	Lésion Ischémie A.S.	65	- 500 000 - 150 000/21 H - 3 M 750 - Héparine	favorable	0	0 (pas d'Angor résiduel)	Normalisation en 24 H.	Frisson (oedème de Quincke dans les antécédents
2	COR ..	Angor dep. 2 mois	61 ans Homme	10 H	Angor E.S.V. Trigeminé	I.M.A.E.	400	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	favorable	0	0	disparition de la lésion à la 5e H	Bonne
3	FON ..	Angor dep. 7 jours	55 ans Homme	15 H	E.S.V. en salves	I.M.A. Apexien ischémie lat.	65	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	favorable	0	0	au 7e jour repousse de l'onde R en pre cord dte disp ischémie lat.	Bonne
4	LUC ..	H.T.A.	64 ans Homme	19 H	B.A.V.C. (sonde)	I.M.P.	300	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	Habituel	0	0	persistance lésion pdt 1 mois persistance de l'ischémie	Bonne
5	QUE ...	Artérite Infarc. lat en 63 Antivit K66	59 ans Homme	14 H	Collapsus Bradycardie sinusale	I.M.P.L.	240	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	favorable	BAV 2/1	0	disparition de la lésion en 2 jours	Bonne
6	LEG ..	H.T.A. Insuf. Rénale Diabète I.C.	60 ans	15 H	O.A.P.	I.M.A.E.	200	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	habituel	0	0	disparition de la lésion au 15e jour	Bonne
7	BAR ..	H.T.A. Goutte	49 ans Homme	16 H	0	I.M.S.P.	180	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	habituel	0	0	disparition de la lésion au 7e jour	Bonne
8	VIE ..	H.T.A. diabète A.E. dep 3 ans	49 ans Femme	6 H	O.A.P. B.A.V. 2/1 diapus	I.M.A. Apexien	470	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	habituel	0	Angor 2 jours apr. tr. cédant sous Sedol	disparition de la lésion au 7e jour	Bonne
9	SAL ..	0	63 ans	20 H	0	I.M.A.S.	60	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	favorable	0	0	au 20e jour repousse de l'onde R disp de la lésion à la 10e h.	Bonne

Numéro d'observation	Noms	Antécédents	Age et Sexe	Intervalle entre le début de l'infarctus et la mise en route du traitement	Signes Cliniques à l'entrée	E.C.G. à l'entrée	Transaminases	Traitement - doses initiales - doses ultérieures - doses totales - relais	Résultat global	Complications en cours de traitement	Complications après traitement (40° jour)	Evolution de l'E.C.G. jusqu'au 40° jour)	Tolérance
10	DELE .	H.T.A. Angor dep 15 jours	64 ans Femme	2 H	Angor	I.M.A.S. rudimentaire	150	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	Echec	0	0	I.M.A.S. transmurale à la 24e heure	Bonne
11	JOL ..	A.E. dep 10 ans	61 ans Homme	7 H	dissociation avec rythme nodal, Collapsus	I.M.P.L.B.	210	- 500 000 - 150 000/25 H - Héparine	Favorable	0	0	Persistance de l'ischémie disparition lésion à la 24ème H.	Bonne
12	JAC ..	A.E. dep 1 mois	58 ans Femme	22 H	Angor	I.M.A.S.	140	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	Habituel	0	0	disparition de la lésion au 13e jour	Bonne
13	MAR ..	A.E. dep 6 mois	71 ans Homme	(syndrôme pré infarctoïde)	Angor Spontané	Ischémie Anteroseptale	45	- 500 000 - 150 000 - 4 M 250 - Héparine	Favorable	0	0	réapparition de l'ischémie AS après Tt. Persistance d'1 angor effort minime	Bonne
14	MAI ..	A.S. dep 1 semaine	84 ans Femme	10 H	B.A.V.C. 1er degré	I.M.P.	210	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	Habituel	0	0	disparition de la lésion au 10e jour	Bonne
15	MIL ..	Ulcère Gastrique	71 ans Homme	23 H	Angor	I.M.A.S.	160	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	Habituel	0	B.A.V.C. transit au 4e jour	disparition de la lésion au 13e jour	hématome à la fesse Anémie 3M
16	CHA ..	H.T.A. Adenocarcinome A.E. dep 63, IMAS en août 70 AE résid.	71 ans Homme	(Syndrôme pré infarctoïde)	A.S. dep 20 jours	Ischémie lésion sous-endocardique lat.	45	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	Habituel	0	persistance d'1 ang. spontané sévère	E.C.G. inchangé	Bonne
17	POL ..	O	71 ans Femme	19 H	Angor	I.M.P.	120	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	Habituel	0	0	disparition de la lésion au 6e jour	Bonne
18	DA ...	Diabète Angor E dep 2 ans	56 ans Homme	19 H	Angor BSA 2/1	I.M.A.S.	170	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	Habituel	0	0	persistance de la lésion 4 jours	Bonne

Numéro d'observation	Noms	Antécédents	Age et Sexe	Intervalle entre le début de l'infarctus et la mise en route du traitement	Signes Cliniques à l'entrée	E.C.G. à l'entrée	Transaminases	Traitement - doses initiales - doses ultérieures - doses totales - relais	Résultat global	Complications en cours de traitement	Complications après traitement (40° jour)	Evolution de l'E.C.G. jusqu'au 40° jour)	Tolérance
19	CAV ..	O	76 ans Femme	10 H	Angor	I.M.A.S.	105	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	Habituel	0	0	persistance de la lésion 3 jours	Bonne
20	RIS ..	O	72 ans Femme	12 H	Angor	Infarc. rudiment. A.S.	150	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	Habituel	0	0	disparition de la lésion au 5e jour	chute T.A. à 7 lors de la dose initiale
21	SER ...	O	46 ans Homme	5 H	T.V. puis F.A. : O.A.P. Collapsus	I.M.A.E.		- 250 000 - 150 000/25 H - 4 M - Héparine	Habituel	0	0	disparition de la lésion au 20° jour	Bonne
22	PRO ..	IMP en 65 IMP en fev. 71	58 ans Homme	1 H	ASP	IMP en voie de constitution	45	- 250 000 - 150 000/12 H - 2 M 050 - -	Echec	DCD à la 12e H 1 tableau de collapsus et de BAVC	0	0	Bonne
23	BOU ..	O	63 ans Homme	10 H	0	I.M.S.P.	120	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	Habituel	0	0	disparition de la lésion au 10° jour	Bonne
24	MEL ..	O	59 ans Homme	16 H	Angor	I.M.P.	80	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	Habituel	0	0	disparition de la lésion au 15° jour	Bonne
25	VID ..	H.T.A.	60 ans Homme	8 H	O	I.M.L.	140	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	Habituel	0	0	disparition de la lésion au 8e jour	Bonne
26	POR ..	Angor dep. 3 mois	48 ans Homme	16 H	Angor	I.M.A.E.	700	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	Habituel	0	2 FV (choc) collapsus au 3e jour	persistance de la lésion (ectasie probable)	Bonne
27	VEN ..	H.T.A.	57 ans Homme	7 H	O	I.M.P.	720	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivitam. K	Habituel	0	0	disparition de la lésion au 14e jour	Bonne
28	OND ..	H.T.A. diabète AE dep. 1 an	63 ans Femme	16 H	O	I.M.A.E.	500	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Antivit. K	Habituel	0	0	disparition de la lésion au 4e jour	Bonne

Numéro d'observation	Noms	Antécédents	Age et Sexe	Intervalle entre le début de l'infarctus et la mise en route du traitement	Signes Cliniques à l'entrée	E.C.G. à l'entrée	Transaminases	Traitement - doses initiales - doses ultérieures - doses totales - relais	Résultat global	Complications en cours de traitement	Complication après traitement (40e jour)	Evolution de l'E.C.G. jusqu'au 40e jour)	Tolérance
29	DIM ..	O	58 ans Homme	20 H	BAVC avec rythme nodal	I. M. P. L. B.	600	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Habituel	0	Flutter au 5e jour	Persistance de la lésion ectasie probable	Bonne
30	MOU ..	HTA IC K prostate Angor dep. 1 an	72 ans Homme	2 H	Angor	IMPI.B en constitution	50	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Habituel	0	Angor persistant au moindre effort	disparition de la lésion au 6e jour	Bonne
31	GIN ..	O	36 ans Homme	9 H	O	IMP	47	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Favorable	0	0	disparition de la lésion à la 24e H repousse de l'onde R en D3 au 4e jour	Bonne
32	JER ..	Artérite HTA diabète	67 ans Homme	17 H	Choc OAP Angor	IMAE	360	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Habituel	0	IVG à la 48e heure	disparition de la lésion au 4e jour	Bonne
33	MAU ..	AE dep. 1 mois IMAS ancien	55 ans Homme	(syndrôme pré infarctoïde)	Angor spontané	Normal	normal	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Habituel	0	persistance de l'AE à la marche	apparition d'1 ischémie 24 H après SK.	Bonne
34	BOU ..	AE dep. 2 ans	57 ans Homme	5 H	frottement ES en salves	IMAE	750	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Favorable	0	0	disparition de la lésion à la 24e H	hématome rétroperitonéal au 8e J (ss Pindione)
35	DIA ..	AE dep. 4 ans	51 ans Femme	11 H	0	I. M. P.	130	- 500 000 - 150 000/20 H - 3 M 500	Favorable	0	0	disparition de la lésion à la 24e H.	bonne malgré oedème de Quincke dans les antécédts.
36	FRA ..	0	63 ans Homme	8 H	0	IMAS	375	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Habituel	0	0	persistance de la lésion au 16e jour ectasie pro.	Bonne
37	LEN ..	0	58 ans Homme	28 H	0	IMAE avec BBDC	550	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Habituel	BBDC en régression après 5 H de Trait.	F. A. au 3e jour	persistance de la lésion AS ectasie certaine	Bonne
38	LECA .	artérite IMP ancien	64 ans Homme	22 H	0	IMAS	150	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Habituel	0	0	disparition de la lésion au 15e jour	Bonne

Numéro d'observation	Noms	Antécédents	Age et Sexe	Intervalle entre le début de l'infarctus et la mise en route du traite.	Signes Cliniques à l'entrée	E.C.G. à l'entrée	Transaminases	Traitement - doses initiales - doses ultérieures - doses totales - relais	Résultat global	Complications en cours de traitement	Complications après traitement (40e jour)	Evolution de l'E.C.G. jusqu'au 40e jour)	Tolérance
39	END ...	0	55 ans Homme	3 H	BSA 2/I	IMP	63	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Favorable	0	0	disparition de la lésion en 24 H.	Bonne
40	POUL ..	0	62 ans Homme	7 H	arythmie sinusale	IMAE	650	- 500 000 - 150 000/25 K - 4 M 250 - antivit. K	Habituel	0	0	disparition de la lésion au 14e jour	Bonne
41	BERT..	Asthme	63 ans Homme	19 H	0	IMPL	650	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Habituel	0	0	disparition de la lésion au 9e jour	Bonne
42	LEV ..	0	72 ans Homme	5 H	Angor	IMPL	1030	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Echec	0	frottement au 7e jour rupture car diaque 12e J. DCD	lésion au 4e J. qui pers. jusqu. décès	Bonne
43	SAI ..	Angor dep. 3 ans	74 ans Homme	(syndrôme pré infarctoïde)	Angor spontané	Ischémie ss épi. post.	normales	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - Héparine	Favorable	0	0	disparition de l'ischémie en D2 et VF le 4e J. AE = O	Bonne
44	PAS ..	Hernie hiatale	45 ans Homme	3 H	Angor	IMAE	870	arrêt du Tt à la 10e H (tromexane) à l'arrivée	Echec	0	0	disparition de la lésion au 11è jour	mauvaise hématémèse
45	HEN ..	0	70 ans Homme	6 H	Angor	IMP	100	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Favorable	0	0	disparition de la lésion en 48 H	Bonne
46	SCH ..	0	41 ans Homme	5 H	0	IMP avec lésion AS	393	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Favorable	0	0	disparition de la lésion en 24 H.	Bonne
47	CAR ..	HTA AE dep. 2 ans	36 ans Homme	5 H	Angor	IMP	400	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Favorable	0	0	disparition de la lésion à la 24e H.	Bonne
48	ZYN ..	diabète HTA angor dep. 10 ans I.C.	67 ans Homme	6 H	Angor	IMP	300	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Favorable	ESV	0	disparition de la lésion à la 48e H.	Bonne

Numéro d'observation	Noms	Antécédents	Age et Sexe	Intervalle entre le début de l'infarctus et et la mise en route du traitement	Signes Cliniques à l'entrée	E.C.G. à l'entrée	Transaminases	Traitement - doses initiales - doses ultérieures - doses totales - relais	Résultat global	Complications en cours de traitement	Complications après traitement (40e jour)	Evolution de l'E.D.G. jusqu'au 40e jour	Tolérance
49	DAW ..	0	63 ans Homme	Syndrôme pré Infarctofde	Angor spontané	lésion sous endolat.	normales	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Habituel	0	0	- Isch. post. en cours de traitement - 6e J:disp. signes lat. - persis. isch. post.	Bonne
50	ROC ..	Angor dep. 3 mois	51 ans Homme	5 H	Angor spontané	IMAS	100	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Favorable	0	0	disparition de la lésion à la 24e H.	Bonne
51	KA ...	Artérite HTA Angor 7 J. avant	66 ans Homme	4 H	Angor E.S.V.	IMP	220	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Habituel	BAVC sonde	0	disparition de la lésion au 8e jour	Bonne
52	PRO ..	BBDC dep. 2 ans	78 ans Homme	4 H	Angor E.S.V.	IMAE	35	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Echec	dissociation électromécanique 3 H après début du Tt DCD	-	-	Bonne
53	BL ...	IMP il y a 10 ans IML il y a 6 ans I.C.	68 ans Homme	18 H	BAV 2/1 sonde Angor collapsus	IMP	600	- 500 000 - 150 000/25 H - 4 M 250 - antivit. K	Echec	0	6e J. TAC (infarc. Auric. 9e J.:décès ds 1 tableau collapsus	-	Bonnn

2e Groupe : N° 1 à 53

Malades traités par l'Héparine ou les antivitamines K

Pages 30 à 34

2ème Groupe : N° 1 à 53 Malades traités par l'HEPARINE ou les ANTIVITAMINES K.

Numéro d'observation	Noms	Antécédents	Age et Sexe	Intervalle entre le début de l'infarctus et la mise en route du traitement	Signes Cliniques à l'entrée	E.C.G. à l'entrée	Transaminases	Traitement - doses initiales - doses ultérieures - doses totales - relais	Résultat global	Complications en cours de traitement	Complications après traitement (40e jour)	Evolution de l'E.C.G. jusqu'au 40e jour	Tolérance
1	TH ...	0	47 ans Homme	(syndrôme pré Infarctofde)	Angor spontané	lésion sous endocardique P latérale	70	Calciparine	habituel	0	Angor d'effort persistant	- persistance de la lésion SE postérieure - disparition de la lésion latérale au 10e jour	Bonne
2	BAC ..	H.T.A. Angor d'effort depuis 1 an	66 ans Homme	25 H	Angor insuffisance cardiaque	I.M.A.S.	160	Héparine	habituel	0	0	disparition de la lésion au 6e jour	Bonne
3	REN ..	Angor d'effort depuis 2 ans	62 ans Homme	23 H	Angor	I.M.A.S.	48	Calciparine	habituel	0	0	disparition de la lésion au 10e jour	Bonne
4	PEY ..	H.T.A. artérite angor dep. 8 ans	74 ans Femme	25 H	I.V.G.	I.M.P.L.B.	27	Héparine	habituel	0	0	disparition de la lésion au 14e jour	Bonne
5	GOM ..	H.T.A.	50 ans Femme	48 H	0	I.M.A.S.	15	Calciparine	habituel	0	0	disparition de la lésion au 5e jour	Bonne
6	CAT ..	HTA - IMP 1 mois avant	60 ans Homme	20 H	Angor	I.M.P.	150	Héparine	favorable	0	0	disparition de la lésion à la 12e H	Bonne
7	GUI ..	0	80 ans Homme	3 H	collapsus ESV, TSV	I.M.P. en constitution	1100	Héparine	échec	DCD à la 13e H ds 1 tableau de collap. avec BAVC puis asystolie	0	0	Bonne
8	ROS ..	0	56 ans Femme	8 H	Angor T.S.A.2/1 collapsus	IMPLB	120	Héparine	habituel	TSA 2 1 qui persiste jusqu'au 4e jour	-	disparition de la lésion au 12e jour	Bonne
9	MEY ..	Angor dep. 2 ans	48 ans Femme	6 H	Angor	I.M.P.	300	Héparine	habituel	0	BAV 2e degré au 2e J. qui dure qq H.	disparition de la lésion au 10e jour	Bonne
10	JEU ..	0	48 ans Homme	(syndrôme pré Infarctofde)	Angor	Ischémie ss épicar. A.E.	130	Héparine	habituel	0	0	Ischémie ss épicar persistante	Bonne

Numéro d'observation	Noms	Antécédents	Age et Sexe	Intervalle entre le début de l'infarctus et la mise en route du traitement	Signes Cliniques à l'entrée	E.C.G. à l'entrée	Transaminases	Traitement - doses initiales - doses ultérieures - doses totales - relais	Résultat global	Complications en cours de traitement	Complications après traitement (40e jour)	Evolution de l'E.C.G. jusqu'au 40e jour	Tolérance
11	GOU ..	diabète angor dep. 2 ans	60 ans	40 H	0	IMPL	160	Héparine	favorable	Bradycardie sinusale	-	disparition de la lésion à la 8e heure	Bonne
12	FON ..	Angor dep. 1 an	54 ans Homme	30 H	Angor	IMPLB	130	Héparine	habituel	0	0	disparition de la lésion au 6e jour	Bonne
13	BO ..	Diabète, angor dep. 2 ans	54 ans Homme	50 H	insuffisance cardiaque	I.M.A. Apex.	60	Héparine	habituel	flutter 2/1 (choc) collapsus	ectasie	persistance de la lésion	Bonne
14	ANG ..	H.T.A. IM AS il y a 6 ans IVG angor	71 ans Femme	18 H	OAP BAVC	IMP	200	Héparine	habituel	0	T.S.V. au 4e jour	lésion persistante pt 6 J.	Bonne
15	GER ..	HTA, IMP il y a 2 ans	59 ans Homme	(syndrôme pré-Infarctofde)	Angor spontané	Ischémie lat. ss. épicardique	150	Ethyl dicoumarol	favorable	0	0	Ischémie lat. persistante	Bonne
16	VER ..	Angor dep. 3 ans	44 ans Homme	6 H	Angor	IMP	124	Ethyl dicoumarol	Echec	collapsus décès à la 10e h.	-	-	Bonne
17	HOU ..	artérite HTA Angor dep. 4 ans	62 ans Femme	48 H	Angor	IMAS	290	Pindione	Habituel	TAC au 3j. régressive spontanément en qq H.	0	disparition de la lésion au 6e jour	Bonne
18	BEL ..	HTA. Acc. Spinothala. résolutif 2 ans avant	68 ans Homme	28 H	0	IMP	110	Héparine	habituel	0	0	disparition de la lésion au 14e jour	Bonne
19	MES ..	Artérite, IML il y a 4 ans	62 ans Homme	26 H	0	IMAS	105	Pindione	habituel	0	0	disparition de la lésion au 12e jour	Bonne
20	FAL ..	0	63 ans Homme	36 H	0	IML	160	Calciparine	habituel	0	TSA 2/1 au 2e j. cédant après 1 choc électrique	disparition de la lésion au 4e jour	Bonne
21	BAN ..	0	78 ans Homme	72 H	E.S. nodal	IMP	63	Calciparine	habituel	0	0	disparition de la lésion au 6e jour	Bonne
22	KEM ..	0	67 ans Homme	30 H	Angor	IMP	80	Calciparine	habituel	0	0	disparition de la lésion au 7e jour	Bonne

Numéro d'observation	Noms	Antécédents	Age et Sexe	Intervalle entre le début de l'infarctus et la mise en toute du traitement	Signes Cliniques à l'entrée	E.C.G. à l'entrée	Transaminases	Traitement - doses initiales - doses ultérieures - doses totales - relais	Résultat global	Complications en cours de traitement	Complications apres traitement (40e jour)	Evolution de l'E.C.G. jusqu'au 40e Jour	Tolérance
23	THI ..	IMP il y a 2 ans	60 ans Femme	26 H	Angor Collapsus	IMAE	340	Héparine	échec	collapsus décès à la 28e heure	-	-	Bonne
24	PAS ..	0	80 ans Homme	96 H	0	IMSP	70	tromexane	habituel	0	Angor spontané au 8e jour	disparition de la lésion au 12e J.	Bonne
25	EIS ..	hémiplégie 8 ans plus tôt	67 ans Femme	30 H	0	IMAS		tromexane	favorable	0	0	disparition de la lésion à la 24e H.	Bonne
26	ROO .	artérite	51 ans Homme	20 H	0	IMAS	400	Pindione	habituel	0	TSV au 8e J. cédant spont.	disparition de la lésion au 12e jour	Bonne
27	BED ..	0	81 ans Femme	22 H	Angor	IMP	200	Héparine	échec	0	F. V. le 8° j. DCD	lésion persistante jusqu'au décès	Bonne
28	MER ..	HTA, diabète A.E.	80 ans Femme	20 H	0	IMP		Héparine	échec	0	TSA 2 1 au 12° J. cédinalide 14° J. FV dcd	lésion persistante jusqu'au décès	Bonne
29	SAJ ..	H.T.A. IMAS il y a 4 ans	64 ans Homme	26 H	OAP	IMPL	1900	Pindione	échec	0	passage en AC le 2e J. DCD par rupture paroi PL le 3e J.	lésion persistante jusqu'au décès	Bonne
30	VAL ..	artérite, diabète, Angor dep. 2 ans	59 ans Homme	4 H	Angor	IMP avec BBGC	150	Héparine	habituel	E.S.V.	ectasie probable	persistance de la lésion jusqu'au 40°J.	Bonne
31	TUG ..	diabète	53 ans Homme	13 H	Angor rythme normal cédant ss trait.	IMAE	770	Héparine	échec	0	collapsus à la 50e heure DCD	persistance de la lésion	Bonne
32	GON ..	0	70 ans Homme	72 H	0	IMAS Hémibloc AG	65	Sintrom	habituel	5e J. FA transitoire	0	disparition de la lésion au 15e jour	Bonne
33	STA ..	0	58 ans Femme	10 H	Angor OAP	IMAE	210	pindione	habituel	0	ectasie probable	persistance de la lésion	Bonne
34	HUE ..	HTA, angor	72 ans Femme	31 H	- BAVC - Angor	IMAS	190	Sintrom	échec	0	décès 4e J. par collapsus second. à 1 rupt. septale	persistance de la lésion jusqu'au décès	Bonne
35	GEN ..	0	38 ans Homme	24 H	BAV 2/1	IMP		Héparine	habituel	0	0	disparition lésion 8e jour	Bonne

Numéro d'observation	Noms	Antécédents	Age et Sexe	Intervalle entre le début de l'infarctus et la mise en route du traitement	Signes Cliniques à l'entrée	E.C.G. à l'entrée	Transaminases	Traitement	Résultat global	Complications en cours de traitement	Complications après traitement (40e heure)	Evolution de l'E.C.G. jusqu'au 40e jour	Tolérance
36	GOU ..	Angor dep. 6 ans IMAS 2 ans avant	44 ans Homme	36 H	BAV 2/1	IMP	50	Pindione	habituel	0	0	disparition lésion 4e jour	Bonne
37	BEN ..	Angor 2 ans avant	55 ans Homme	10 H	E.S.V. en salves	I.M.A.E.	330	Sintrom	échec	0	OAP 40e H asystolie 42e heure	persistance lésion jusqu'au décès	Bonne
38	POL ..	HTA, angor il y a 1 an hémiplégie de 2 ans	63 ans Homme	48 H	0	I.M.A.E.	120	tromexane	habituel	0	Angor spontané 38 H cédant sous fortal	disparition lésion au 20e J.	Bonne
39	SCH ..	HTA artérite	63 ans Homme	10 H	0	I.M.A.S.	270	Héparine	favorable	0	0	disparition lésion 48e heure	Bonne
40	AGH ..	HTA	57 ans Homme	48 H	0	IMAL	65	Héparine	habituel	0	0	disparition de la lésion 5e jour	Bonne
41	HED ..	Angor il y a 4 mois	61 ans Homme	72 H	BAV 1er. degré	IMP	65	Héparine	habituel	0	0	disparition de la lésion 6e jour	Bonne
42	BRU ..	0	69 ans Homme	23 H	ESV et F. A.	IMAS	120	Pindione	habituel	0	0	disparition de la lésion 6e jour	Bonne
43	HU ...	0	67 ans Homme	18 H	0	IMSP	120	Héparine	habituel	0	0	disparition de la lésion 5e jour	Bonne
44	ROU ..	Infarctus il y a 5 ans	58 ans Homme	20 H	0	IMAE		Héparine	échec	collapsus	décès 40e H.	persistance lésion jusqu'au décès	Bonne
45	HEN ..	HTA il y a 4 ans	70 ans Homme	72 H	Angor	IMAS avec BBGC	70	Héparine	habituel	0	0	disparition BBGC le 7e J. et lésion au 6e J.	Bonne
46	SCH ..	IMP il y a 5 ans	60 ans Homme	6 H	Angor	IMPL	40	Héparine	habituel	E.S.V. bloc SA 2/1	0	disparition lésion 3e J.	Bonne

Numéro d'observation	Noms	Antécédents	Age et Sexe	Intervalle entre le début de l'infarctus et la mise en route du traitement	Signes Cliniques à l'entrée	E.C.G. à l'entrée	Transaminases	Traitement	Résultat global	Complications en cours de traitement	Complications après traitement (40e jour)	Evolution de l'E.C.G. (jusqu'au 40e jour)	Tolérance
47	JAM ..	0	61 ans Homme	29 H	Angor	I.M.P.	400	Héparine	habituel	bloc 2/1 avec périodes de LW sonde endocav. disp. 3e J.	0	disparition lésion au 4e jour	Bonne
48	LES ...	0	52 ans Homme	24 H	0	IMP	65	Héparine	favorable	1er J. BAV 1° 2e J.BAV2/1 sonde 3e J. BAVC	0	disparition lésion au 3e jour	Bonne
49	HOD ..	0	59 ans	72 H	0	IMP	100	tormexane	habituel	0	0	disparition lésion au 12e jour	Bonne
50	MOL ..	diabète, infarctus 2 ans avant BBDC	67 ans Homme	26 H	Angor	IMAL	700	Héparine	habituel	BAV 2 1	0	disparition BAV 2/1 5e J. disparition lésion 10e J.	Bonne
51	LER ..	HTA	65 ans Homme	24 H	0	IMA Apexien	130	Héparine	favorable	0	0	disparition lésion en 48 heures	Bonne
52	ROC ..	0	69 ans Homme	25 H	0	IMAL	200	Héparine	favorable	0	0	disparition lésion 20e heure	Bonne
53	COL ..	0	55 ans Homme	30 H	0	IMA Apexien	250	Héparine	favorable	0	0	disparition lésion 20e heure	Bonne

CHAPITRE V.

SURVEILLANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

I - SUR LE PLAN CLINIQUE

Comme pour tout infarctus, la surveillance doit être rigoureuse ; néanmoins il convient de prendre le pouls et la tension artérielle durant l'injection de la dose initiale ; signalons à ce propos que les réactions d'intolérance sont exceptionnelles et sans gravité, nous n'avons jamais été contraints d'interrompre le traitement à ce stade.

Il convient également de rechercher un éventuel accident hémorragique tout au long du traitement. En cas d'accident hémorragique sévère motivant l'interruption de la fibrinolyse, il faut :

1°/ Arrêter la perfusion de streptokinase

2°/ Injecter par voie intraveineuse un inhibiteur de la fibrinolyse ; nous avons alors recours :

- soit à l'acide épsilon amino caproïque qui agit essentiellement comme antiactivateur et que l'on injecte à la dose de 2 à 4 grammes, injections que l'on répètera toutes les deux heures.

- soit à l'inhibiteur de KUNTZ ou l'inhibiteur de FREY qui agissent comme antiplasmine.

3°/ Cette inactivation de la plasmine doit formellement précéder toute thérapeutique substitutive (sang-plasma ou fibrinogène) car ceux-ci augmenteraient la fibrinolyse par apport de plasminogène.

Enfin il convient de prescrire toute injection intra-musculaire.

II - SUR LE PLAN BIOLOGIQUE

La surveillance s'est beaucoup simplifiée car l'on connait maintenant l'évolution quasi stéréotypée de la coagulation. (cf. tableaux III et IV)

1°/ Protocole (13)

a) Avant tout traitement nous pratiquons :

- Un test de coagulation globale.
  - soit un temps de HOWELL
  - soit un temps de coagulation à 37° en tube à hémolyse, selon la technique de LEE et WHITE.
  - soit une thrombélastrographie selon la technique d'HARTERT.

- Un dosage du fibrinogène, deux techniques sont utilisées :
  - soit la méthode pondérale de SASSIER LEROUX
  - soit la technique chronométrique ou Fibrin Polymérization test dilution préconisé par VERMYLEN VERSTRAETE et collaborateurs qui permet d'obtenir le taux de fibrinogène réellement actif.

- Un temps de QUICK ou un thrombotest d'OWREN qui servira de témoin en cas de relais par les antivitamines K.

b) A la deuxième heure de traitement, ces examens sont renouvelés. L'étude du temps de thrombine, qui dépend non seulement du taux de fibrinogène mais également de la présence d'antithrombine, peut être intéressante pour apprécier l'effet du traitement sur la coagulation.

c) A la fin du traitement, vers la vingt cinquième heure, un nouveau bilan biologique est nécessaire car il permet, nous l'avons vu, de fixer l'heure et les doses de l'héparine.

2°/ Résultats et conduite à tenir en fonction des données du Laboratoire (cf. tableaux III et IV).

a) Avant traitement, une forte perturbation des épreuves biologiques traduisant une altération grave de l'hémostase contre indique un traitement par la streptokinase.

Il convient évidemment d'éliminer un traitement en cours par les antivitamines K ; dans cette éventualité le traitement par la streptokinase est possible après correction de la coagulation par du P.P.S.B.

S'il s'agit d'un traitement préalable par l'héparine, la streptokinase ne sera mise en route qu'après normalisation de la coagulation.

b) A la douzième heure de traitement,

- Une normalisation des examens de laboratoire traduit un très haut titre d'antistreptokinase, ce qui est une éventualité exceptionnelle ; il faut faire un test de résistance à la streptokinase (73), l'on introduit dans un même volume de sang des quantités croissantes de streptokinase, et après coagulation du mélange par de la thrombine l'on détermine le nombre d'unités de streptokinase capables de lyser le caillot en dix minutes.

Le résultat obtenu est rapporté à la masse sanguine ; ceci permet de calculer la dose initiale capable de neutraliser les antistreptokinases.

Une perturbation des épreuves biologiques supérieures à celle habituellement rencontrée (cf. tableau III.) traduit en règle une erreur de technique (passage aux faibles doses).

En l'absence d'accident hémorragique le traitement sera poursuivi après vérification du rythme des perfusions et un nouveau bilan biologique sera effectué quatre heures plus tard.

En présence d'un accident hémorragique comme nous l'avons vu, le traitement sera interrompu.

c) A la vingt cinquième heure de traitement,

- Les épreuves biologiques se sont normalisées le traitement héparinique doi doit être entrepris d'emblée pour éviter une rethrombose.

- si les épreuves biologiques restent perturbées, il faut surseoir à l'héparine et pratiquer un nouveau bilan quatre heures plus tard.

CHAPITRE VI.

RESULTATS

I - CRITERES D'APPRECIATION

1°/ L'appréciation des critères d'efficacité du traitement thrombolytique dans l'infarctus du myocarde est très subjective. Tous en effet sont sujets à caution, soit qu'il s'agisse de critère subjectif, soit qu'il s'agisse de critère sans valeur.

2°/ A la lueur de nos observations et par comparaison avec notre groupe témoin :

a) nous avons retenu comme critère ayant une certaine valeur :
- la survie au quarantième jour
- l'amélioration très rapide et très nette de l'électrocardiogramme (car l'on sait que toute mensuration fine fait intervenir un facteur subjectif).

b) nous avons rejeté certains critères cités dans la littérature car ils nous ont semblé dénués de valeur tels que :
- le chiffre des transaminases et leur pente d'ascension
- la survenue de troubles du rythme cardiaque qui ne nous ont pas semblés influencés par le traitement thrombolytique d'autant qu'ils sont souvent transitoires
- l'intensité et la durée de la douleur car une thérapeutique antalgique est toujours associée.
- la survenue d'un syndrôme inflammatoire.

c) Dans notre appréciation des résultats à partir des critères retenus, nous avons appelé :

- Résultat favorable :
  - La disparition rapide de la lésion (en moins de 72 heures)
  - La non constitution d'un infarctus lorsque le traitement était entrepris pour un syndrôme préinfarctoïde
  - L'évolution d'un infarctus apparemment grave au départ vers un infarctus rudimentaire.

- Résultats habituels :
  - La survie au quarantième jour avec une évolution électrique banale
  - Un syndrôme préinfarctoïde évoluant vers un infarctus rudimentaire électriquement ou laissant subsister un angor sévère.

- Echec du traitement :
  - La mort dans les quarante premiers jours
  - un infarctus rudimentaire à l'entrée évoluant vers un infarctus transmural
  - un syndrôme préinfarctoïde évoluant vers un infarctus transmural.

II - RESULTATS GLOBAUX

1°/ Infarctus

T A B L E A U V.

	STREPTOKINASE	ANTICOAGULANTS
Nombre de malades	47	50
Evolution favorable	14 (30 %)	8 (16 %)
Evolution habituelle	27 (59 %)	32 (64 %)
Echecs	6 dont : - 4 morts avant le 40° jour (8,7 %) - 1 arrêt précoce du traitement à la 10° heure (hématémèse) - 1 Infarctus rudimentaire qui devient transmural sous traitement	10 morts avant le quarantième jour (20 %)

a) Dans la série streptokinase :

- 47 malades avaient un infarctus
- 46 malades ont été traités durant 25 heures ; le traitement a dû être interrompu dans un cas (observation 44) à la suite d'une hématémèse survenue à la dixième heure de traitement chez un malade porteur d'une hernie hiatale.
- 14 malades ont eu une évolution électrique particulièrement favorable (30 %), avec disparition totale de la lésion en 48 heures ou même moins.

Dans l'observation 2 la lésion avait disparu dès la huitième heure de traitement.

Dans les observations (3, 9, 31,) l'on notait même une disparition de l'onde Q de nécrose dans certaines dérivations avant la fin de la troisième semaine.

Dans l'observation 3 l'on notait dès le 7ème jour une disparition de l'ischémie qui était présente dans les dérivations à la périphérie de l'infarctus.

- 27 ont eu une évolution électrique banale (59 %) avec disparition de la lésion après le troisième jour souvent après le quinzième jour.
- 4 sont morts avant le quarantième jour (8,7 %) : observation 22, 42, 52, 53.)
- Un infarctus rudimentaire (observation 10) s'est complété sous traitement.

b) Dans la série Héparine et Antivitamines K :

- 50 malades avaient un infarctus
- Huit ont eu une évolution électrique particulièrement favorable (16 %) avec disparition de la lésion avant la 72ème heure.

Nous n'avons jamais noté de disparition de l'onde Q et de l'ischémie

- 32 ont eu une évolution électrique banale (64 %)
- 10 sont morts avant le quarantième jour (20 %)

2°/ Syndrôme préinfarctoïde

	STREPTOKINASE	ANTICOAGULANTS
Nombre de malades	6	3
Evolution favorable	3	1
Evolution habituelle	3	2

T A B L E A U VI.

a) Dans la série streptokinase :

- Six malades avaient un syndrôme préinfarctoïde
- Trois malades ont eu une évolution favorable (observation 1, 13, 43). Dans l'observation I, l'électrocardiogramme s'est même totalement normalisé en vingt quatre heures alors que tout angor avait disparu.
- Trois malades ont eu une évolution habituelle, deux ont fait un infarctus rudimentaire, le troisième a gardé un angor sévère.

b) Dans la série Héparine et Antivitamines K :

- Trois malades avaient un syndrôme préinfarctoïde
- Un malade a évité l'infarctus, l'électrocardiogramme restant inchangé mais il ne subsistait pas d'angor résiduel
- Les deux autres malades ont fait un infarctus rudimentaire sous traitement.

3°/ Depuis la rédaction de ce travail, le nombre de malades traités est de 152, la répartition et les résultats sont réunis dans le tableau VII.

		STREPTOKINASE	ANTICOAGULANTS
Nombre de malades		76	76
Sexe	Hommes	59	61
	Femmes	17	15
Moyenne d'âge		60 ans	61 ans
Infarctus		70	73
- antérieurs		38	33
- postérieurs		29	36
- septal Profond		3	4
Préinfarctus		6	3
Décès		6 sur 70 (8,5 %)	12 sur 73 (16,4 %)

T A B L E A U VII.

III - ANALYSE DETAILLEE DE LA MORTALITE

1°/ Mortalité selon l'heure de la mort

	STREPTOKINASE	HEPARINE
Les premières 24 heures suivant l'hospitalisation (pendant le traitement)	2/46 (4 %)	2/50 (4 %)
Les 2ème ou 3ème jours suivant l'hospitalisation (fin du traitement)	0	5/48 (10 %)
Après le 3ème jour suivant l'hospitalisation	2/44 (4 %)	3/43 (7 %)
Mortalité globale	4/47 (9 %)	10/50 (20 %)

T A B L E A U VIII

Ce tableau montre que la mortalité au cours des vingt quatre premières heures suivant l'hospitalisation, en cours de traitement, est sensiblement la même dans les deux groupes, alors qu'il existe une différence significative dans la période suivant le traitement.

2°/ Mortalité selon l'âge.

Age en années	Streptokinase	Héparine
Moins de 60 ans	1/20 (5 %)	4/18 (22 %)
De 60 à 69 ans	1/17 (6 %)	2/22 (10 %)
Plus de 70 ans	2/9 (22 %)	4/10 (40 %)

T A B L E A U IX

Ce tableau montre que la mortalité augmente nettement au-delà de soixante dix ans, ce qui est une notion classique.

Il montre également que l'efficacité de la streptokinase semble plus grande chez les sujets de moins de soixante ans, ce qui résulte peut être de la plus grande fréquence des thromboses coronariennes dans l'infarctus du sujet jeune. (29).

3°/ Mortalité selon l'ancienneté de l'infarctus lors de la mise en route du traitement.

Intervalle entre les premiers symptômes et le début du traitement	STREPTOKINASE	HEPARINE OU ANTIVITAMINES K
Inférieur à 12 heures	3/27 (11 %)	3/9 (33 %)
Supérieur à 12 heures	1/19 (5 %)	7/41 (17 %)

T A B L E A U X.

Ce tableau montre que la mortalité est maximale dans les douze premières heures de l'infarctus.

Il montre également que l'efficacité de la Streptokinase est la plus grande à ce stade (la mortalité passe de 33 % à 11 % sous streptokinase).

Cette efficacité accrue pourrait résulter de la nature du caillot qui à ce stade est riche en fibrine et particulièrement sensible à la plasmine.

4°/ Causes de la mort

a) Dans le groupe traité par la streptokinase :
- deux malades sont morts dans un tableau de collapsus irréversible.
- les deux autres sont morts de rupture du coeur.

b) Dans le groupe traité par l'héparine :
- cinq malades sont morts dans un tableau de collapsus.
- Deux malades ont fait une fibrillation ventriculaire irréversible.
- Deux autres ont fait une rupture cardiaque.
- Un a fait une insuffisance ventriculaire gauche irréductible.

5°/ Résultats des contrôles anatomopathologiques

a) Dans le groupe traité par la streptokinase :
- trois malades ont été autopsiés (observations 42, 52, 53). Les résultats sont les suivants :

- Observation 42 : Infarctus postérolatéral, mort par rupture cardiaque le douzième jour.

. Large infarctus postérieur débordant sur le bord gauche
. Rupture de la paroi postérieure gauche du ventricule gauche à 2 centimètres de la pointe et du septum
. Coronaires athéromateuses, de calibre restreint, mais toutes perméables.

- Observation 52 : Infarctus antérieur étendu, mort par rupture cardiaque trois heures après la mise en route du traitement.

  . Infarctus mal délimité de la paroi antérieure
  . Rupture au niveau de la paroi antérieure
  . Interventriculaire antérieur obstruée par l'athérome à quatre centimètres de son entrée dans le sillon interventriculaire antérieur mais sans caillot ; circonflexe gauche athéromateuse mais perméable.

- Observation 53 : Infarctus postérieur mort le neuvième jour dans un tableau de collapsus irréversible.

  . Gros coeur dilaté, infarctus ancien postéro septal, infarctus récent postérieur débordant sur la face latérale
  . Sténose athéromateuse de l'interventriculaire antérieur et de la circonflexe, mais sans caillot.

b) Dans le groupe traité par l'héparine et les antivitamines K :

- Sept malades ont été autopsiés (Observations 27, 28, 29, 31, 34, 37, 44). Les résultats sont les suivants :

- Observation 27 ; infarctus postérieur mort par fibrillation ventriculaire le 8ème jour.

  . Infarctus postérieur s'étendant au septum
  . Athérome diffus des coronaires, coronaire droite athéromateuse obstruée ; absence de précisions quant à l'existence de caillot.

- Observation 28 ; infarctus postérieur mort le 14ème jour par fibrillation ventriculaire irréversible.

  . Infarctus de la paroi postérieure
  . Athérome diffus des coronaires, coronaire droite sténosée, sans caillot semble-t-il.

- Observation 29 : infarctus postéro latéral mort par rupture du coeur le troisième jour.

  . Large infarctus des parois postérieures et latérales
  . Fissuration pariétale de la partie haute de la paroi latérale du ventriculaire gauche
  . Absence de renseignements quant à l'état des coronaires et à la présence ou l'absence de caillot.

- Observation 31 ; infarctus antérieur étendu mort à la cinquantième heure suivant son admission dans un tableau de collapsus irréversible.

  . Infarctus antérieur étendu
  . Mural thrombus
  . Obstruction de l'interventriculaire antérieure par l'athérome et un caillot.

- Observation 37 : infarctus antérieur étendu mort 42 heures après son admission dans un tableau d'insuffisance ventriculaire gauche irréductible.

  . Nécrose totale du ventricule gauche
  . Coronaire obstruée par l'athérome, circonflexe gauche obstruée par un athérome et un caillot, interventriculaire antérieure obstruée par l'athérome et un caillot.

- Observation 34 : infarctus antéro septal mort le quatrième jour par rupture septale.

  . Infarctus antérieur et septal avec rupture septale
  . Interventriculaire antérieure sténosée et obstruée par un petit caillot à deux centimètres après son entrée dans le sillon interventriculaire antérieur.
  . Circonflexe droite obstruée par l'athérome.

- Observation 44 - infarctus antérieur étendu mort dans un tableau de collapsus irréversible quarante heures après son admission.

  - Vaste infarctus intéressant toute la paroi du ventricule gauche
  - Mural thrombus sur la paroi antéro septale
  - Interventriculaire postérieure thrombosée, interventriculaire antérieure obstruée par l'athérome et une obstruction fibrinocruorique à l'entrée du sillon interventriculaire antérieur.

c) A l'issue de ces comptes rendus d'autopsie qui ne sont pas parfaits, l'on peut affirmer :

- que nous n'avons jamais trouvé d'obstruction fibrinocruorique dans le groupe traité par la streptokinase.

- alors que des caillots indiscutables existaient chez quatre des sept malades vérifiés dans le groupe traité par l'héparine ou les antivitamines K.

Cette absence de caillot dans les artères coronaires des malades morts après ou en cours de traitement par la streptokinase est, comme le souligne le Professeur Lenègre :

> "Un argument en faveur de l'action de la streptokinase peut être rétrospectif et malheureux, mais un argument certainement important".

Au terme de cette analyse des résultats, qui est certes imparfaite, l'argument essentiel à retenir est la survie au quarantième jour.

Bien qu'il s'agisse d'une série trop courte et d'une étude non randomisée, cette différence de mortalité (9 % dans le groupe traité par la streptokinase et 20 % dans le groupe traité par l'héparine ou les antivitamines K) nous a semblé significative.

CHAPITRE VII

INCIDENTS ET ACCIDENTS DU TRAITEMENT

Dans l'ensemble, la tolérance de nos cinquante trois malades au traitement par la streptokinase a été excellente, néanmoins nous avons noté comme au cours de tous les traitements par la streptokinase deux types d'incidents et accidents.

I - DES INCIDENTS ET ACCIDENTS D'INTOLERANCE

1°/ La fièvre :

Elle est très fréquente dans l'infarctus, mais chez nos 53 malades traités par la streptokinase, la courbe thermique était par rapport au groupe témoin susdécalée de un à deux degrés.

Nous avons négligé cette hyperthermie secondaire au traitement qui s'amende constamment en 24 à 48 heures.

2°/ L'hyperleucocytose :

Elle est également présente dans plus de trois quarts des infarctus. Elle nous a semblé peut être un peu majorée par le traitement, mais il est bien difficile de différencier ce qui est secondaire à l'infarctus et ce qui est secondaire au traitement.

3°/ Les frissons :

Ils ont été noté dans un cas, (Observation 1), lors de l'injection

de la dose de départ.
Ce sont des frissons isolés sans douleur lombaire et sans hypotension. Cet incident n'a pas motivé l'arrêt du traitement. Il est survenu chez un malade ayant des antécédents d'oedème de QUINCKE.

4°/ Une chute de la tension artérielle :

Elle a été retrouvée dans un cas (observation 20). Elle est survenue à la 21ème heure du traitement, elle a rapidement regressé sous traitement symptomatique et n'a pas motivé l'arrêt du traitement.

L'origine de cette hypotension est restée inconnue ; en effet, elle n'a correspondu ni à une aggravation de l'état cardiaque ni à un syndrôme hémorragique. La responsabilité de la streptokinase peut certes être évoquée.

Ces incidents d'intolérance nous ont semblé, du moins en ce qui concerne la fièvre, atténués par la prescription systématique d'hydrocortisone.

II - LES INCIDENTS ET ACCIDENTS HEMORRAGIQUES

1°/ Les incidents :

a) Chez de nombreux malades nous avons noté la présence d'ecchymoses aux points d'injection veineuses, mais ces ecchymoses, qui sont restées limitées, n'ont jamais posé de problèmes.

b) Chez un malade (observation 15) l'injection de streptokinase a entraîné l'apparition d'un hématome de la fesse droite avec anémie à trois millions amenant à transfuser le malade.
Cet hématome était secondaire à une injection intra musculaire reçue avant son admission dans le service. Il ne nous a pas amenés à interrompre le traitement.

2°/ Accidents :

a) Dans un cas (observation 34) est apparu un hématome retro-péritonéal, mais la streptokinase ne doit pas être mise directement en cause, l'accident s'étant produit le huitième jour, alors que le malade était sous Pindione.

b) Le seul accident hémorragique grave directement imputable au traitement est une hématémèse (observation 44), survenue à la dixième heure de traitement et ayant amené à interrompre celui-ci.

Cette hématémèse était secondaire à la présence d'une hernie hiatale qui avait été méconnue.

Au total l'on voit que les accidents secondaires au traitement ont été minimes.
Cette bonne tolérance est secondaire au respect strict des contre indications, à l'emploi de fortes doses, à l'abstention de toute injection intra-musculaire ou intra-artérielle.

Rappelons que par contre, la montée de sonde d'entrainement électrosystolique a été parfaitement tolérée.

CHAPITRE VIII

COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE

C'est en 1952 que la streptokinase est utilisée pour la première fois, par voie intraveineuse, chez l'animal (38) puis chez l'homme (90).

En 1960, un premier Congrès a lieu à CHICAGO. A cette occasion, de nombreux auteurs américains font part de leurs résultats (5.52.88.31).

A la même époque paraissent les premières publications européennes (17.30). A partir de 1963, ce sont les premiers essais français (50.51.79).

Alors qu'en FRANCE, l'usage est réservé essentiellement au traitement des ischémies aigües des membres, à l'étranger elle est d'amblée utilisée dans toutes les obstructions vasculaires.

Les premières tentatives de traitement de l'infarctus du myocarde par les fibrinolytiques ont lieu en 1959 aux ETATS UNIS (56.70.57.65.15.23) en 1963 en ALLEMAGNE (61) et en GRENDE BRETAGNE (18).

Depuis lors, de nombreux travaux sur le traitement de l'infarctus du myocarde par la streptokinase, l'urokinase ou la plasma activé par la streptokinase ou l'urokinase ont été publié (71.66.93.62.44.82), les plus récents ont été exposés à LYON en mars 1970, à l'occasion d'un colloque international. Les résultats obtenus sont assez discordants, ces discordances résultant de donnéss différentes, à savoir :

- thrombolytiques différents (streptokinase, urokinase, plasma activé par la streptokinase ou l'urokinase).
- modalités de traitement différentes.

Nous nous proposons d'analyser les statistiques les plus importantes en ne retenant que les traitements par la streptokinase et par les fortes doses, en essayant de comparer les résultats obtenus à nos résultats.

I - EFFET SUR LA MORTALITE

1°/ SCHMUTZLER et Collaborateurs en 1966 (82,62,44) publient la première enquête importante.

a) Cette enquête porte sur 558 malades :

- 297 ont été traités par la streptokinase pendant 18 heures, ce traitement étant suivi d'un traitement par l'héparine puis les antivitamines K.
- 261 ont reçu de l'héparine, puis des antivitamines K.

b) La mortalité jusqu'au 40ème jour est résumée dans le tableau XI

Les résultats obtenus dans cette statistique sont comparables à nos résultats. En effet :

	STREPTOKINASE	ANTICOAGULANTS
Les 24 premières heures	16 (5,38 %)	14 (5,36 %)
Du 2ème au 40ème jour	26 (8,7 %)	42 (16 %)
Globale	42 (14,1 %)	56 (21 %)

T A B L E A U XI

- La mortalité globale est plus faible dans le groupe "streptokinase" (14 % contre 21 %) ; elle était dans notre étude de 9 % contre 20 %.
- la mortalité au cours des 24 premières heures suivant l'hospitalisation est sensiblement la même dans les deux groupes alors qu'il existe une différence significative du deuxième au quarantième jour.

2°/ La deuxième grande statistique est celle de VERSTRAETE et Collaborateurs (93) publiés en 1971.

a) L'étude porte sur 730 malades :

- 373 ont été traités par la streptokinase pendant 24 heures avec une dose initiale de 250.000 unités et des doses ultérieures de 100.000 unités par heure, ce traitement étant suivi d'un traitement par l'héparine et les antivitamines K.
- 357 malades ont reçu de l'héparine puis des antivitamines K.

b) La mortalité au 40ème jour est résumée dans le tableau XII

Là encore, les résultats de cette étude sont comparables. Ils montrent une diminution de la mortalité globale, cette diminution se faisant dans la période post thérapeutique, alors qu'elle est sensiblement la même les 24 premières heures.

	STREPTOKINASE	HEPARINE
Les 24 premières heures	33 (8,8 %)	37 (10,4 %)
Les 2ème et 3ème jours	15 (4,4 %)	22 (6,8 %)
Après le 3ème jour	21 (6,4 %)	35 (11,8 %)
Globale	69 (18,5 %)	94 (26,3 %)

T A B L E A U XII

3°/ Parmi les autres grandes statistiques étrangères, mentionnons celle de :

a) LEUBE G. et KUEHN J.J. (47,46) :

- Elle porte sur 424 malades :

  . 133 traités par la streptokinase pendant 20 heures, relayée par l'héparine et les antivitamines K.

  . 291 traités par l'héparine, relayée par les antivitamines K.

- La mortalité au 40ème jour est de 14 % dans le groupe "streptokinase" et de 21 % dans le groupe témoin.

b) Une statistique australienne portant sur 399 malades :

- 204 malades traités par la streptokinase et 195 par l'héparine
- Elle donne une mortalité le troisième mois de 7,3 % dans le groupe "streptokinase" et de 13,8 % dans le groupe "héparine".

c) Une statistique italienne (19) portant sur 321 malades :

- 164 malades traités par la streptokinase et 157 par l'héparine.
- elle fait état d'une mortalité au 40ème jour de 10,9 % dans le groupe traité par la streptokinase et 10,8 % dans le groupe témoin.

Cette statistique est pratiquement la seule qui fasse état d'une mortalité au 40ème jour comparable chez les malades traités par la streptokinase ou par l'héparine.

La raison de cet échec apparent peut être dans le taux particulièrement bas de mort au 40ème jour dans les deux groupes (11 %), car l'on sait qu'en matière d'infarctus l'on peut, a postériori, schématiquement considérer trois grandes catégories d'infarctus selon leur évolution :

- L'infarctus gravissime toujours mortel quelque soit le traitement
- L'infarctus bénin d'évolution toujours favorable quelle que soit le thérapeutique.
- L'infarctus de gravité moyenne seul susceptible d'être influencé par la thérapeutique.

Dans la statistique de DIOGUARDI et Collaborateurs, le seuil minima de mortalité semble atteint, il correspond aux infarctus gravissimes toujours mortels.

II - EFFET SUR L'EVOLUTION DE L'ELECTROCARDIOGRAMME

1°/ POLIWODA et Collaborateurs (62) ont étudié l'évolution de

l'électrocardiogramme chez 234 malades :

- 134 malades traités par la streptokinase pendant 18 heures
- 100 traités par l'héparine puis les antivitamines K.

a) Il est difficile de comparer exactement leur étude à la nôtre, car certains critères retenus par ces auteurs nous ont paru inexploitables (profondeur et largeur de l'onde Q, rapport Q/R)

Néanmoins, l'on peut retenir de cette étude que l'amélioration de l'électrocardiogramme est plus rapide lors du traitement par la streptokinase. En effet :

- dans le groupe traité par la streptokinase :

  - La lésion avait disparu à la 48ème heure chez 52 % des malades
  - Sur les 134 malades traités, 16 malades faisaient un infarctus rudimentaire.

- dans le groupe traité par l'héparine :

  - La lésion avait disparu à la 48ème heure chez 10 % des malades
  - Sur les 100 malades traités, 2 malades seulement ont fait un infarctus rudimentaire.

b) Ces pourcentages sont légèrement supérieurs aux nôtres (30 % d'évolutions favorables dans notre étude).

Cette différence est peut être secondaire à une mise en route du traitement plus rapide dans l'étude de POLIWODA ; l'intervalle de temps entre l'heure supposée de l'infarctus et le début du traitement n'est jamais supérieur à douze heures.

2°/ D'autres statistiques font état d'une disparition plus précoce de la lésion en cas de traitement par la streptokinase ; nous citerons les travaux de :

- HEINRICH (33) portant sur 42 malades
- NEUMANN et Collaborateurs (54) portant sur 16 malades
- REMY et GEBAUER (64) portant sur 55 malades
- HIEMEYER et Collaborateurs (34) portant sur 26 malades.

C O N C L U S I O N

Nous nous sommes attachés dans cette étude à préciser l'influence du traitement de l'infarctus du myocarde frais par la streptokinase, seul agent thrombolytique directe actuellement disponible en FRANCE.

Nous avons traité dans les mêmes conditions de monitoring 53 malades par la streptokinase que nous avons comparé à une série témoin de 53 malades traités par l'héparine ou les antivitamines K d'emblée.

Comme l'admet la majorité des auteurs, nous avons eu recours à une posologie élevée (150.000 unités christensen par heure), le traitement a été poursuivi 25 heures.

Nous avons constaté dans le groupe traité par la streptokinase une amélioration plus rapide de l'électrocardiogramme, et surtout une mortalité au 40ème jour nettement inférieure (9 % contre 20 %), ces constatations étant en rapport avec les données de la littérature.

La tolérance du traitement a été excellente, puisque celui-ci n'a dû être interrompu que dans un seul cas.

Cette étude qui n'a pas la prétention d'avoir une rigueur scientifique est sujette à plusieurs critiques :

- C'est une série trop courte qui ne se prête pas à une analyse statistique rigoureuse
- elle n'est pas randomisée

- les critères pour apprécier l'efficacité d'une thérapeutique dans l'infarctus restent trop imprécis ; seule la coronarographie permettrait de trancher.
- le délai entre l'heure présumée de l'infarctus et le début du traitement est trop long
- la durée du traitement, en matière de syndrôme préinfarctoïde est peut être insuffisante, le syndrome étant secondaire à l'existence d'une occlusion incomplète ancienne résultant souvent d'une athérosclérose coronarienne, mais également d'une thrombose fibrinocruorique d'une longueur plus grande que lors d'un infarctus frais.

Mais ce travail a néanmoins l'intérêt de montrer que la streptokinase n'est pas dangereuse et qu'elle peut au même titre que les anticoagulants et souvent même mieux que ceux-ci être considérée comme le traitement de l'infarctus du myocarde dans les premières 24 heures.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur Y. BOUVRAIN

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur FOURNIER

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

I ABASTADO M. - GOGLIN G.

Les médications thrombolytiques
Feuillets du praticien, 1966, 263, p. 639, 648

2 ABASTADO M. - GOGLIN G. - SAMAMA M. - SOUFFRANT G. - TRICOT R.
VALERE P.E. - VEBER G.

Un traitement moderne de l'infarctus du myocarde :
La Streptokinase.
Deuxième Congrès Méditerranéen sur les maladies thrombo-embolytiques
ISTAMBOUL - octobre 1971.

3 AMBRUS C.M. - MARKUS G.

Plasmin, antiplasmin complex as a reservoir of fibrinolytic enzym.
Am. J. Physiol. 1960, 199, p. 491, 494

4 AMBRUS C.M. - BACK N. - AMBRUS J.L.

On the mechanism of thrombolysis by plasmin
Circul. Research 1962, 10 p. 161, 165

5 AMBRUS J.L.

Fibrinolytic agent in the therapy of thrombo-embolic disorders
Proc. Conf. on Thrombolytic agents
Robert et geratz edit. CHICAGO (U.S.A.) 1960, 1 vol.

6 AMRIS C.J.

Investigations concerning activator free porcine plasmin
Scand. J. Clin. Lab. Investig. 1966, 18 (sup. 89) p. 1 à 23

7 AMRIS C.J. - VAGNLARSEN - BRÜCKNER J. -

Schem for fibrinolytic treatement with activator free porcine plasmin
Scand. J. Clin. Lab. Investig. 1966, 18 (sup. 89) p. 24 à 33

8 ASTRUP T.

Fibrinolysis in organism
Blood 1956, 11 p. 781, 806

9 ASTRUP T. - PERMIN P.M.

Fibrinolysis in animal organism
Nature (LONDON) 1947, 159, p. 681

10 BACK N.

Fibrinolysin system and vasoactives kinins
Federation proceeding 1966, 25, p. 77, 83

11 BENEKE G.

Morphologie du substrat dans la lyse des thrombi par la streptase
Colloque international sur la streptokinase. LYON. mars 1970

12 BLATT W.F. - GRAY J.L. - JENSEN B.S. - HENSEN H.

Mechanism of human plasminogen activation by streptokinase and human plasmin.
Thrombosis Dieth. Haemorr. 1964, 11, p. 85, 93

13 CAEN J. - LARRIEU M.J. - SAMAMA M.

L'hémostase, méthodes d'exploration et diagnostic pratique
Edit. Expansion scientifique PARIS 1968, 1 vol. 315 pages

14 CHRISTENSEN L.R. - MAC LEOD C.M.

A proteolytic enzym of serum : characterization, activation and reaction with inhibitors
J. General Physiol. 1945, 28, p. 363

15 DE LEON A. - BELLET S. - TSITOURIS G. - LECKS L.E. - SANDBERG H.

The fibrinolytic system and use of fibrinolysin in myocardial infarction
Am. J. Cardiol. 1960, 5, p. 674

16 de NICOLAS P.

Medicaments thrombolytiques
Acta. Vème Congrès International Angeiologie 1964.

17 DEUTCH E. - ELSNER P. - FISCHER M.

Medikomentos induzierte Fibrinolyse
WIEN Zschr. inn Med. 1960, 41, p. 457, 472

18 DEWAR H.A. - STEPHENSEN P. - HORTER AR - CASSELS - SMITH A.J.

Fibrinolytic therapy of coronary thrombosis
Brit. M. J. 1963, 1, p. 915

19 DIOGUARDI N. - LOTTO A. - ROSSI P. - LEVI G.F. - LOMANTO B. - ROTA M. - MATTEI G. - FIORELLI G. - MANUGGI P.M.

Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction controlled chimical trial with streptokinase in coronary care units.

Deuxième congrès méditerranéen sur la maladie thrombo-embolytique.
ISTAMBOUL. octobre 1971.

20 FEARNLEY G.R.

Fibrinolysis
Edward Arnold Publisheres L.T.D. 1965, 191.

21 FLETCHER A.P. - ALKJAERSIG N. - SAWIER W.D. - SHERRY S.

Evaluation of human fibrinolysis (Actase). Lack of fibrinolytic activity after intraveinous administration in men.
JAMA. 1960, 172, p. 912, 915

22 FLETCHER A.P. - ALKJAERSIG N. - SHERRY S.

Maintenance of a sustained thrombolytic state in man by the intraveinous infusion of Urokinase.
J. Lab. Clin. Med. 1964, p. 857 et 858

23 FLETCHER A.P. - ALKJAERSIG N. - SHERRY S.

The maintenance of a sustained thrombolytic state in man :
1/ inductions and effects
2/ clinical observations on patients with myocardial infarction and other thrombo-embolie desorders.
J. Clin. Invest. 1959, 38, p. 1096, 1119.

24 FLETCHER A.P. - ALKJAERSIG N. - SHERRY S.

Influence of clot composition on thrombolysis in plasma.
Fred. Proc. 1962, 21, p. 63.

25 FLETCHER A.P. - ALKJAERSIG N. - SHERRY S.

Fibrinolytic mechanismes and the development of thrombolytic therapy
Am. Med. 1962, 33, p. 738, 752.

26 FLETCHER A.P.

Pathophysiology of thrombolysis
Proceed Conf. on thrombolytic agents
Robert et Geratz Ed. CHICAGO 1960, 1 vol. 148.

27 GOEDERT J.M.

Contribution à l'étude de la thérapeutique par la streptokinase
Thèse de Médecine PARIS 1966.

28 GOTTLOB R. - BLUMEL G.

Mechanismendie thrombolyse mit streptokinase bei thromben Verschiedenen Alters.
in : Therapeutische und experimentille fibrinolysen intern Sympos Vom 29. 9. 1. 10. 1967, in Ulm/Donau.

29 GROSGOGEAT Y. - BESSEDE P.

Aspect anatomo pathologique de l'infarctus myocardique à évolution mortelle du sujet jeune.
Vie Med. 1966, 47, 9.

30 GROSS R. - HARTL N. - KLOSS B. - RAHN B.

Thrombolyse durch infusion hoch gereinigster streptokinase
Dtsch. Med. Wschr. 1960, 85, p. 2129

31 GROSSI E. - CLIPFTON E.

Clinical use of human fibrinolysin and streptokinase in thrombo-embolic diseases
Proc. Conf. on thrombolytic agents
Robert et Geratz Edit. CHICAGO 1960.

32 HEIMBURGER N.

Biochimie de la fibrinolyse
Colloque international sur la streptokinase LYON mars 1970.

33 HEINRICH H.C.

Fibrinolytische Behandlung des Herzinfarktes
Z. Ges. inn Med. 1968 23 p. 77, 80.

34 HIEMEYER V. - RASCHE H. - DIEHL K.

Der Einfluss Von antikoagulantien und streptokinase auf den Verlauf des Akuten Herzinfarktes
Klin. Wschr. 1969, 47, p. 371, 375.

35 HIEMEYER V. - RASCHE R.

Action de la streptokinase sur la thrombose coronaire expérimentale
Communication à la Société française de Cardiologie 20 oct. 68

36 HORT W. - POLIWODA H. - DA CANALIS S. - KNIGGE J.

Untersuchungen Über den einfluss von anticoagulantien und fibrinolytika auf die grösse von mikroinfarkten im Rattenherzen
Klin. Wschr. 1966. 44. p. 215

37 JACOBSSON K.

Studies on trypsin and plasmin inhibitors in human blood serum
Scand. J. Clin. Lab. investigations 1955. 7 (supplément 14), p. 55. 102.

38 JOHNSON A.J. - TILLETT W.S.

The lysis of rabbit intravascular blood clot by the streptococcal fibrinolytic system (streptikinase)
J. Exp. Med. 1952. 95. p. 449

39 JOHNSON A.J. - MAC CARTHY W.R.

The lysis of artificially induced intravascular clots in man by intravenous infusions of treptokinase
J. clin. invest. 1959. 38. p. 1627. 1643.

40 KAGAN A. - LIVSIC A.M. - STERNBY N. - VIHERT A.M.

Coronary-artery thrombosis and the acute attack of coronary heart-disease
Lancet 1968. 2. p. 1199.

41 KAULLA K.N. (Von) - RIGGENBACH N.

Urokinase exaction in man ; a method of determination and consideration of its significance
Thromb. Diath. Haemor. 1960. 5. p. 162.

42 KAULLA K.N. (Von)

Chemistry of thrombolysis : human fibrinolytic enzyme
Ch. THOMAS Edit. SRINGFIELD. U.S.A. 1 vol. 1963. p. 333.

43 KAULLA K.N. (Von)

Théorie actuelle de la thrombolyse - Les agents thrombolytiques actuels
Acta V Cong. internat. Angeiologie 1964.

44 KORTGE P. - PRAETORIUS F. - VAN DE LOO J. - SCHNEIDER B. - PEZOLD F.A.
HECKNER F. - POLIWODA H. - SCHMUTZLER R. - ZEKORN D.

Zur thrombolytischen therapy des frischen Herzinfarktes.
Dtsch. Med. Wschr. 1967. 92. p. 1546. 1551

45 LENEGRE J. - SOULIE P.

Maladies de l'appareil cardiovasculaire.
Edition Médicale Flammarion. 1968 Tome I. p. 959. 1384.

46 LEUBE G. - KUHN J.J.

Vereinfachtes Verfahren der Fibrinolyse beim Herzinfarkt.
Arztl. Prax. 1968. 20. (56)

47 LEUBE G. - KUHN J.J.

Schnelltest zur Bestimmung der Streptokinase - Initialdosis.
Med. Welt. 1969. 93. (40) p. 2181. 2183.

48 MAC NICOLL G.P. - GALE S.B. - DOUGLAS A.S.

In vitro and in vivo studies of a Preparation of Urokinase.
British Med. J. 1963 N° 5335 : 909. 915.

49 MARCEL G.A. - RAPIN M. - GOUAULT M. - LE GALL J.R.

On the use of streptokinase in an intensive care unit.
Deuxième congrès méditerranéen sur les maladies tromboemboliques
ISTAMBOUL octobre 1971

50 MARCHAL G.

Possibilités actuelles des traitements thrombolytiques.
Ann. Anest. Franc. 1964, 5. p. 183, 185

51 MARCHAL G. - SOULIE P. - ABASTADO M. - BILSKI PASQUIER G. - GOGLIN G.
CASTEL A. - PROST J.J. - SAMAMA M.

Résultats actuels de l'utilisation de la streptokinase purifiée, à propos de 19 cas.
Angéiologie 1963, 15, p. 17, 23.

52 MOSER K.

The use fibrinolytic agents in acute deep thrombophlebitis and peripheral arterial occlusions
Proc. Conf. Thrombolytic agents.
Robert and Geratz, Edit., CHICAGO, U.S.A. 1 vol. 1960

53 MULLERTZ S.

Activation of plasminogen.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957, 68, p. 38.

54 NEUMANN W. - BOSSEKERT H. - MULLER S.

Erfahrungen mit der fibrinolytischen Behandlung des Myokardinfarktes.
Z. Ges. Inn. Med. 1968, 23, (7) p. 107, 110

55 NIEWAROWSKI S. - KOWALSKI E.

Un nouvel anticoagulant dérivé du fibrinogène.
Rev. Hémat. 1958, 13, p. 320

56 NYDICK I. - RUEGSEGGER P. - BOUVIER C. - HUTTER V.R. - AGARQUEZI R.
CLIFFTON C.C. - LADUE J.S.

Salvage of heart by fibrinolytic therapy after experimental coronary occlusion.
Am. Heart. J. 1961, 61, p. 93.

57 NYDICK I. - RUEGSEGGER P. - ABARQUEZ R. - CLIFFTON E.E. - LADUE J.S.

The effect of fibrinolytic agents on myocardial infarction.
Prog. Cardiovas. Dis. 1960, 3, p. 13.

58 OKAMOTO S.

Plasmin and antiplasmin, their pathological physiology (Spacial issue on the studies concerning the action of epsilon-amino-caproic acid and blood plasmin) ...
Keio. J. Med; 1959, 8, p. 211

59 PARKINSON J. - BEDFORD D.E.

Cardiac infarction and coronary thrombosis.
Lancet I., 4, 1928.

60 POLIWODA H.

The thrombolytic therapy of acute myocardial infarction.
Angiology 1966, 17 (8) p. 529. 540.

61 POLIWODA H. - SCHRODER R. - HECKNER F.

Erste Erfahrungen mit der fibrinolytischen Therapie beim akuten Myokardinfarkt.
Dtsch. Med. Wschr. 1963, 88 (5) p. 218, 224.

62 POLIWODA H. - DIEDERICH K.W. - SCHNEIDER B. - RODENBURG R. - HECKNER F. - KORTGE P. - VAN DE LOO J. - PEZOLD F.A. - PRAETORIUS F. - SCHMUTZLER R. - ZEKORN D.

Zur thrombolytischen Therapie des frischen Herzinfarktes.
Dtsch. Med. Wschr. 1966, 91 (21) p. 978, 984.

63 RATNOFF O.D. - LEPOW I.H. - PILLEMER L.

Multiplicity of plasmin inhibitors in human serum, demonstrated by effect of primary amino compounds.
Bull. Johns Hosp. 1954, 94, p. 169, 179.

64 REMY D. - GEBAUER G.

Die fibrinolytische Behandlung des Herzinfarktes.
Med. Klin. 1966, 61, (6), p. 220, 223.

65 RICHTER I.H. - MUSACCHIO F. - CLIFFTON E.E. - NASSAR A. - KAPLAN L. FAVAZZA A.G. - AKBARI A.

Experiences with clot lysing agents in coronary thrombosis.
Am. J. Cardiol. 1960, 6, p. 534.

66 RICHTER T.H. - EPSTEIN S. - CLIFFTON E.E.

An evaluation of fibrinolysin therapy in acute myocardial infarction.
Angiology, 1969, 20, 2, p. 95, 101.

67 RIFE U. - MILGRAM F. - SHULMAN S.

Antigenic analysis of plasminogen and plasmin.
Blood. 1963, 21, p. 322.

68 ROBBINS K.C. - SUMMARIA L.

An immunochemical study of human plasminogen and plasmin.
Immunochemistry 1966, 3, p. 29.

69 ROBBINS K. - SUMMARIA L. - HSIEH B. - SHAH R.J.

The peptide chains of human plasmin.
Mechanism of activation of human plasminogen to plasmin
J. Biolog. Chemistry 1967, 242, p. 2333, 2342.

70 RUEGSGGER P. - NYDICK I. - HUTTER R.C. - FREIMAN A.H. - BANG N. - CLIFFTON E.E. - LADUE J.S.

Fibrinolytic (Plasmin) Therapy of experimental coronary thrombi with alteration of the evolution of Myocardial infarction.
Circulation 1959, 19, p. 7

71 RUEGSEGGER P.

Fibrinolytic therapy of myocardial infarction ; theory and clinical results.
Angiologica 1968, 5, 136 - 145.

72 SALMON J.

Médications thrombolytiques.
Acta Vème Cong. Internat. Angeiol. 1964.

73 SAMAMA M.

La thrombolyse. Etude expérimentale et clinique (à propos de 66 cas traités par la streptokinase).
Thèse de Doctorat en médecine. PARIS 1968.

74 SAMAMA M.

Activité fibrinolytique induite par le nicotinate de théophylline. 1962. Edit. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag; DARMSTADT, 1963, p. 227, 231.

75 SAMAMA M. - CONARD J.

La nécessité et le paradoxe apparent des fortes doses.
Colloque international sur la streptokinase. LYON. mars 1970.

76 SAMAMA M.

Le traitement des obstructions vasculaires et des embolies pulmonaires par les agents fibrinolytiques.
Acta Inst. Anesth. 1965, 14, p. 175, 185.

77 SAMAMA M. - CORMIER J.M. - ABASTADO M. - GOGLIN G. - VEBER G. - YVER J.

La thrombolyse par la streptokinase. A propos de 66 observations. Coagulation 1969, 2 (3), p. 221, 235.

78 SAMAMA M.

Communication Personnelle.

79 SAMAMA M. - ABASTADO M. - PROST R.J. - GOGLIN G. - CASTEL A. - BILSKI-PASQUIER G. - SOULIE P. - MARCHAL G.

Surveillance biologique du traitement thrombolytique. Angiologie 1963, 15, p. 25, 35.

80 SANDRITTER W.

Die pathologische Anatomie der thrombose und Lungenembolie. Behr. Mitt. 1962, 8 (1), p. 84, 92.

81 SCEBAT L. - RENAIS J. - LENEGRE J.

Ischémie myocardique expérimentale du chien.
III. Lésion myocardique : confrontation avec l'électrocardiogramme.
Arch. Mal. Coeur 1964, 57, p. 199.

82 SCHMULTZLER R. - HECKNER F. - KORTGE P. - VAN DE LOO J. - PEZOLD A. - POLIWODA H. - PRAETORIUS F. - ZEKORN D.

Zur thrombolytischen Therapie des frischen Herzinfarktes.
Dtsch. Med. Wschr. 1966, 91, (13), p. 581, 587.

83 SCHMUTZLER R.

Thrombolyse.
in : "Venenkrankheiten in der Praxis". Edit. : Verlag H. Huber 1968, 105, 109.

84 SCHOOP W. - MARTIN M. - ZEILER E.

Beseitigung alter Arterienverschlüsse durch intravenöse Streptokinase-Infusion.
Dtsch. Med. Wschr. 1968, 48, p. 2321, 2324.

85 SCHMICK H.G.

Biochimie der fibrinolyse.
Verh. dtsch. Arbeitsgemeinsch. Blutgerinnungsforsch, FREIBURG 1965, Edit. Schattauer-Verlag 1967, 27, - 46.

86 SCHWICK H.G.

Biochemistry of fibrinolysis.
Sympos. thrombolyt. Therapie. KOPENHAGEN 1967, 9, p. 15.

87 SHERRY S.

Perspectives : fibrinolysis and thrombolysis.
in : "Diffuse intravascular clotting".
Edit. : F.K. Schattauer-Verlag, STUGGARD 1966, pp. I - 12.

88 SHERRY S.

Thrombolytic therapy with streptokinase.
Proceed. Conf. on thrombolytic agents.
H. Roberts et J. Geratz Edit. CHICAGO, 1960, 1 vol. 192.

89 SUMMARIA L. - HSIEH B. - ROBBINS K.C.

The specific mechanisms of activation of human plasminogen to plasmin.
J. Biol. Chem. 1967, 242, p. 4279, 4283.

90 TILLETT W.S. - JOHNSON A.J. - MAC CARTHY W.

The intravenous infusion of the streptococcal fibrinolytic principe (Streptokinase) into patients.
J. Clin. Investig. 1955, 34, p. 169, 185.

91 TRICOT R.

Médications fibrinolytiques.
Coeur et Médecine Interne, 1962, I, p. 335, 344.

92 VAIREL E.G.

A propos des médications thrombolytiques.
Angéiologie 1963, 15, p. 43, 45.

93 VERSTRAETE M. - AMERY A. - VERMYLEN J.

Streptokinase in recent myocardial infarction : a controlled Multicenter Trial.
British medical Journal 1971, 3, p. 328, 331.

94 WOLF L.M. - DEMANGE J. - LENEGRE J. -

Le traitement thrombolytique.
Revue du Praticien 1966, 16, p. 4471, 4482.

95 ZEKORN D.

Biochemische Grundlagen der Thrombolysetherapie mit Streptokinase.
Behr. Mitt. 1967, (48), 8 - 21.

P L A N

		PAGES
I.	INTRODUCTION	1
2.	Rappel physiologique de la fibrinolyse, de la thrombolyse, des différents agents thrombolytiques des bases théoriques du traitement par la streptokinase	3
3.	Choix des malades	13
4.	Protocole thérapeutique	17
5.	Observations cliniques	24
6.	Surveillance clinique et biologique	35
7.	Résultats	38
8.	Incidents et accidents du traitement	48
9.	Comparaisons de nos résultats avec les données de la littérature	51
10.	CONCLUSIONS	57

PLAN

		PAGES
I.	INTRODUCTION	1
2.	Rappel physiologique de la fibrinolyse, de la thrombolyse, des différents agents thrombolytiques des bases théoriques du traitement par la streptokinase	3
3.	Choix des malades	13
4.	Protocole thérapeutique	17
5.	Observations cliniques	24
6.	Surveillance clinique et biologique	35
7.	Résultats	38
8.	Incidents et accidents du traitement	48
9.	Comparaisons de nos résultats avec les données de la littérature	51
10.	CONCLUSIONS	57